Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DES ACTH-SPIEGELS UNTER MAXIMALER KÖRPERLICHER BELASTUNG BEI NORMALPERSONEN, JUVENILEN DIABETIKERN, PANKREATEKTOMIERTEN UND ADIPÖSEN WÄHREND DER DRITTEN WOCHE NULLDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kiessling, geb. Thrum
aus Recklinghausen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0086

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DES ACTH-SPIEGELS UNTER MAXIMALER KÖRPERLICHER BELASTUNG BEI NORMALPERSONEN, JUVENILEN DIABETIKERN, PANKREATEKTOMIERTEN UND ADIPÖSEN WÄHREND DER DRITTEN WOCHE NULLDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kiessling, geb. Thrum
aus Recklinghausen

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. R.-M. Schmülling
2. Berichterstatter:	Professor Dr. F. J. Seif
3. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. G. Wurster

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

MEINEN KINDERN

MARCUS UND ANNETTE

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Physiologie und Pathophysiologie des ACTH	7
2.	Material und Methoden	13
2.1	Probanden	13
2.1.1	Normalpersonen	13
2.1.2	Juvenile Diabetiker	13
2.1.3	Totalpankreatektomierte	13
2.1.4	Adipöse Männer	14
2.1.5	Adipöse Frauen	14
2.2	Versuchsanordnung zur Gewinnung der Plasmen, aus denen ACTH bestimmt wurde	14
2.3	ACTH-Bestimmungsmethoden	16
2.3.1	Verwendete analytische Methode	19
2.3.1.1	Chemikalien	20
2.3.1.2	Geräte	20
2.3.2	Versuchsdurchführung	21
2.3.2.1	Aufbereitung der Patientenplasmen	21
2.3.2.2	Herstellung von Kontrollplasma	22
2.3.2.3	Ansetzen der Reagenzien	22
2.3.2.4	Extraktionsvorgang	22
2.3.2.5	Radioimmunoassay	24
2.3.2.6	Auswertung	26
2.4	Statistische Parameter	26
3.	Ergebnisse	28
3.1	Erläuterung des tabellarischen Anhangs	28
3.2	Leistungsgrenzen	29
3.3	Ergebnisbeschreibung der einzelnen Kollektive	31

		Seite
3.3.1	Kollektiv der Normalpersonen	31
3.3.2	Kollektiv der Totalpankreatektomierten	32
3.3.3	Kollektiv der juvenilen Diabetiker	33
3.3.4	Kollektiv der adipösen Männer	35
3.3.5	Kollektiv der adipösen Frauen	36
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	38
4.	Diskussion	39
4.1	Aussagekraft der gemessenen ACTH-Werte	39
4.2	Belastunsg- (Streß-) induzierte Veränderung des ACTH-Plasmaspiegels und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel	39
4.3	Abschließende Betrachtung	43
5.	Zusammenfassung	44
6.	Tabellarischer Anhang	47
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Lebenslauf	77

ABKÜRZUNGEN

Ach	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CRF	Corticotropin releasing factor
ZNS	Zentralnervensystem

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Ein für Internisten und Arbeitsmediziner gleichermaßen interessantes Thema der medizinischen Grundlagenforschung ist das Verhalten des adrenalen Regelkreises unter körperlicher Belastung.

Für den Internisten besteht hier die Möglichkeit, anhand eines experimentell exakt zu dosierenden und reproduzierbaren Stimulus weitergehende Einblicke in die Kybernetik des Systems zu erhalten; dem Arbeitsmediziner können Ergebnisse solcher Untersuchungen Hinweise geben, zum sinnvolleren und adäquaten Einsatz menschlicher Arbeit.

Als Belastungsform wurde die Fahrradergometrie mit Spiroergometrie gewählt. Sie erlaubt eine reproduzierbare Arbeitsbelastung und gibt gleichzeitig die Möglichkeit, während der Belastungsphase Blutproben zu entnehmen.

Während des Ruhezustandes befindet sich der menschliche Organismus in einem dynamischen Gleichgewicht seiner Funktionen. Dieses Fließgleichgewicht wird beim gesunden Menschen auch bei Veränderung der Umweltbedingungen nach einer Phase der Adaptation gewahrt.

Die hormonellen Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenrindensystem unter verschiedenen Formen physischer und psychischer Belastung sind seit langem Gegenstand zahlreicher Experimente (Dallman et al., 1973; Dallman et al., 1978; Davies et al., 1973, Eversman et al., 1978; Few, 1974; Frenkl et al., 1969; Kaneko et al., 1978; Lehnert et al., 1968; Sato et al., 1975; Selye, 1946).

Schon 1969 stellten Yalow et al. eine streßinduzierte Erhöhung des ACTH-Spiegels bei Menschen fest, die verschiedenen Streßsituationen, so zum Beispiel insulin-induzierte Hypoglykämie, Elektroschocktherapie oder chirurgischen Eingriffen ausgesetzt waren.

Ichikawa et al. beobachteten 1971 den Verlauf des ACTH-Plasmaspiegels während ihre Patienten Streß in Form von chirurgischen Eingriffen ausgesetzt waren und bemerkten dabei ein rasch einsetzendes Ansteigen der ACTH-Konzentration; während der Dauer des Eingriffes blieb diese ACTH-Konzentration jedoch nicht konstant, sondern schwankte auf einem erhöhten Niveau. Für dieses Fluktuieren wurden mehrere Erklärungen diskutiert, so zum Beispiel der Verbrauch des hypophysären ACTH-Gehaltes nach anfänglichem Anstieg der Plasma-ACTH-Konzentration, Änderungen in der Intensität der Streßsituation und Einflüße, die auf die Sekretion des CRF einwirken. Die Ursache der Veränderung des ACTH-Spiegels wurde von etlichen Autoren untersucht.

So fanden Hiroshige et al. 1971 bei ihren Versuchen an Ratten eine dynamische, durch Streß verursachte Änderung der hypothalamischen CRF-Konzentration.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems von zwei Feedback-Mechanismen beeinflußt wird, beide auf der Corticosteroidkonzentration im Plasma beruhend, von denen der eine rasch, der andere verzögert einsetzt (Dallman and Yates, 1969; Jones, Brush and Neame, 1972).

Sato et al. bewiesen 1975 an Ratten, daß der schnelle feedback-Mechanismus in der Lage ist, die Sekretion des hypothalamischen CRF zu blockieren.

Aufgrund ihrer in vitro Versuche kamen Sayer und Portanova 1974 allerdings zu der Ansicht, daß der schnelle Feedback-Mechanismus direkt an der Hypophyse ansetzt. Wie Mahmoud et al. 1977 aufgrund von Tierexperimenten an Ratten weiter ausführten, verursachen Corticosterone und Cortisol über den schnellen feedback-Mechanismus eine Hemmung der ACTH-Sekretion, ihre entscheidende Wirkung beruht jedoch

auf einer Verhinderung der CRF-Sekretion, dies gilt auch für den Feedback-Mechanismus vom verzögerten Typ.

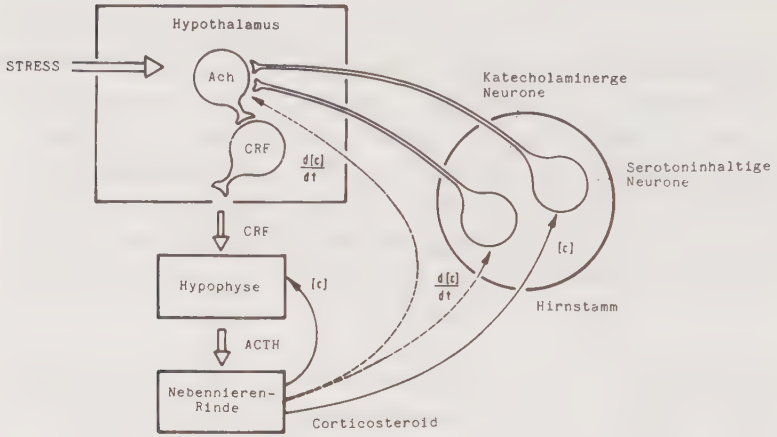
Laborit untersuchte 1976 die Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen -Nebennierenrindensystems auf Veränderungen in der Umgebung (Alarmreaktion) und stellte bei seinen Versuchen an Kaninchen fest, daß Hydrocortison die Hemmung des cholinergen Systems erleichtert, während ACTH die katecholaminerge Aktivierung begünstigt, so daß die frühe ACTH-Freisetzung nach Auslösen der Alarmreaktion die Bewegungsaktivität im Sinne des "flight or fight" zu begünstigen scheint.

Weiterführende Untersuchungen wurden 1978 von Kaneko et al. ebenfalls an Ratten durchgeführt. Sie kommen zu dem Schluß, daß die absolute Corticosteroidkonzentration im Blut -(C)- auf die serotoninhaltigen Neurone im Hirnstamm einwirkt. Die daraufhin folgende Serotoninfreisetzung verursacht eine Hemmung der cholinergen Einflüße auf die CRF-haltigen Zellen im Hypothalamus; diese Art der Rückkoppelung gehört wie die direkte Einwirkung der Plasmacorticosteroide auf die Hypophyse zum Feedback-Mechanismus vom verzögerten Typ (delayed inhibition). Im Gegensatz dazu führt die Änderung der Corticosteroidkonzentration/Zeit - $\frac{d(C)}{d\,t}$ - zur schnellen Hemmung der CRF-Freisetzung (fast, rate sensitive feedback inhibition).

Auch hier bestehen zwei Wege zur Hemmung der CRF-Sekretion, zum einen über katecholaminerge Neurone des Hirnstamms, zum anderen durch direkte Hemmung der cholinergen Einflüße auf die CRF-Sekretion.

Das folgende Schema (Abb. 1) gibt einen Überblick über diese feedback-Mechanismen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem (modifiziert nach Kaneko et al., 1978).

Abb. 1: Feedback-Mechanismen im hypothalamo-hypophysären-Nebennierenrindensystem



Erst 1980 wurde von Follenius und Brandenberger nachgewiesen, daß der Feedback-Mechanismus vom verzögerten Typ, wie er bisher aufgrund von Tierexperimenten postuliert wurde, auch beim Menschen existiert.

Auch Krieger stellt 1972 fest, daß circadiane Rhythmik, Feedback und streßevozierte Freisetzung des CRF von neuralen Einflüssen aus anderen zentralnervösen Regionen vollzogen wird, wobei auch sie dem Serotonin eine hemmende Wirkung auf die CRF-Freisetzung zuspricht.

Erwähnenswert ist auch die Arbeit von Alvin Brodish (Brodish, 1977), der an Ratten neben dem hypothalamischen CRF einen Gewebe-CRF (tissue-CRF) feststellt; aufgrund seiner Untersuchungen kommt er zu dem Schluß, daß dieser Gewebe-CRF während langandauerndem Streß hoher Intensität, in diesem Fall Operationsstreß, neben dem hypothalamischen CRF notwendig ist, um den Bedarf des Organismus an ACTH zu decken.

Fudjieda et al. untersuchten 1978 CRF-, ACTH- und Corticosteronänderungen an Ratten nach Streß in Form von Laparotomie in Äthernarkose und die Wirkung des Proteininhibitors Cycloheximid. Dem sofort nach Streß einsetzenden Anstieg des CRF folgt mit kurzer Latenz ein Anstieg des ACTH, der wiederum zu einem langsamen Anstieg des Corticosterons führt.

Ihre Versuchsergebnisse mit Cycloheximid interpretieren sie folgendermaßen: Im Hypothalamus sind zwei CRF-pools vorhanden, von denen der eine sofort freisetzbares CRF enthält, während der andere CRF in Speicherform enthält, das vor Freisetzung durch einen Proteinsyntheseprozeß umgewandelt werden muß.

Mit der Beziehung zwischen der Reizstärke der Stressoren, der adrenalen Antwort und der Rückkoppelung durch die Glucocorticoide beschäftigten sich ebenfalls etliche Autoren.

Dabei stellten Ganong et al. 1974 fest, daß die ACTH-Konzentration unter Streß häufig über der erforderlichen Menge liegt, die notwendig wäre, eine maximale Glucocorticoidausschüttung zu erreichen.

Die Untersuchungen von Dallman und Yates, 1968, und Fortier et al., 1970, ergaben, daß auf eine gegebene Reizstärke des Stressors hin eine maximale adrenale Antwort erfolgt, die auch dann nicht verstärkt wird, wenn die Reizstärke zunimmt. Da jedoch die Dauer der maximalen Glucocorticoidsekretion in diesem Experiment nicht bestimmt wurde, ist diese Aussage nicht definitiv.

Dallman und Jones zeigten 1973, daß die Glucocorticoidsekretion als Antwort auf einen zweiten Stimulus (Stressor) gleichgroß ist wie die initiale Antwort auf den zuvor erfolgten ersten Stressor.

Ähnliche Untersuchungen an Ratten führten auch Hodges et al. 1970 durch. Ihre Ergebnisse lassen vermuten, daß jeder Reiz (in diesem Fall: Injektion von NaCl-Lösung) eine Streßsituation mit der entsprechenden hormonalen ACTH-Antwort darstellt, ohne Rücksicht darauf, ob die Ratten diesem Reiz vorher schon oft ausgesetzt waren oder nicht.

Leppaeluoto et al. konnten 1976 bei ihren Beobachtungen an Männern, die über Jahre immer wieder Streß in Form von Hitze (Sauna) ausgesetzt waren, dies allerdings nicht feststellen; die nur unwesentliche Änderung des ACTH-Plasmaspiegels während des Saunaaufenthaltes erklären sie mit einer Gewöhnung an die Hitze.

Die Hypothese, ob Streß eine verstärkte Möglichkeit zur Reaktion (Ausschüttung von Glucocorticoiden) bewirkt, die den hemmenden Effekt hoher Glucocorticoidsekretion ausgleichen kann, wurde durch die Experimente von Dallman und Wilkinson an Ratten und Hunden 1978 verifiziert. Follenius und Brandenberger konnten bei ihren Untersuchungen an Menschen eine solche Wechselwirkung jedoch nicht feststellen (Follenius et al., 1980).

Bisher liegen nur wenige Aussagen über die hormonellen Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem vor, bei denen die untersuchten Probanden veränderte bzw. pathologische Stoffwechsellagen hinsichtlich Ketose und Lipolyse aufwiesen.

So stellten Schade et al. 1980 bei ihrer Untersuchung an Diabetikern fest, daß die Ausschüttung der Streßhormone (hier: Wachstumshormon, Katecholamine und Cortisol) eine rasch folgende metabolische Dekompensation (hier: Anstieg der freien Fettsäuren und Ketonkörper) bewirken, wobei die Induktion der Hormonsekretion durch Fieber hervorgerufen wurde.

Um eine günstigere Stoffwechseleinstellung der juvenilen Diabetiker und der Pankreatektomierten zu erhalten und um die Belastbarkeit der Adipösen im Rahmen der Nulldiät zu prüfen - die Stoffwechsellage der einzelnen Kollektive läßt sich bezüglich ihrer Lipolyse und Ketose gut vergleichen - versuchte ich herauszufinden, in welchem Ausmaß die veränderte Stoffwechsellage dieser Kollektive auf den Hypothalamus-Hypophysen -Nebennierenrindenregelkreis in Belastungssituationen einwirkt, da ja das Intaktsein dieses Regelkreises notwendig ist, um in solchen Streßsituationen adäquat reagieren zu können (siehe auch Inauguraldissertation von H. Platen, 1984).

1.1 Physiologie und Pathophysiologie des ACTH

ACTH wird als glandotropes Hormon in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet; es ist ein artspezifisches Proteohormon von 39 Aminosäuren bekannter Sequenz.

Bereits Jahrzehnte vor der Isolierung und Synthese des ACTH wurden die klassischen klinischen Krankheitsbilder beschrieben, die entstehen, wenn ein Mangel bzw. ein Überschuß an ACTH vorhanden ist.

Li et al. gelang 1942 erstmals die Isolierung des ACTH aus Schafshypophysen, die Synthese des vollständigen ACTH-Peptids gelang erst 1963 (Schwyzer et al., 1963). Für das ACTH kennt man, wie für die meisten Proteohormone, eine höhermolekulare, biologisch weniger wirksame Form, das sogenannte "big-ACTH", das durch Trypsin in biologisch wirksames ACTH umgewandelt werden kann (Gerwitz et al., 1974).

Inzwischen sind eine Anzahl von kurzkettigeren ACTH-Bruchstücken bekannt, die praktisch die gleiche biologische Aktivität besitzen.

Die restlichen Aminosäuren stabilisieren das Polypeptid und sind für die antigene Wirkung bei heterologen Spezies verantwortlich, deshalb werden heute zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken die kurzkettigen synthetischen ACTH-Peptide bevorzugt (Siegenthaler, 1979). Die Plasmahalbwertszeit von ACTH beim Menschen beträgt etwa 30 Minuten (Scriba et al., 1966).

Während des ganzen Tages wird ACTH in unregelmäßigen Spitzen sezerniert und als Antwort darauf steigt bzw. fällt der Plasmacortisolspiegel (Krieger et al., 1971).

Beim Menschen kommt es am frühen Morgen (ca. 4.00 Uhr) zu einem deutlichen Anstieg (peak) der ACTH-Sekretion. Da dieser Anstieg schon vor dem Aufwachen einsetzt, ist er nicht auf den Streß des Aufwachens zurückzuführen. Für den Circadianrhythmus verantwortlich sind diffuse Gebiete des Hypothalamus (Hiroshige et al., 1970; Brodish, 1979), denn bei Patienten mit Hypothalamusstörungen ist ein solcher Rhythmus nicht mehr nachweisbar. Die ACTH-Sekretionsregulation steht unter dem Einfluß verschiedener Regulationsmechanismen:

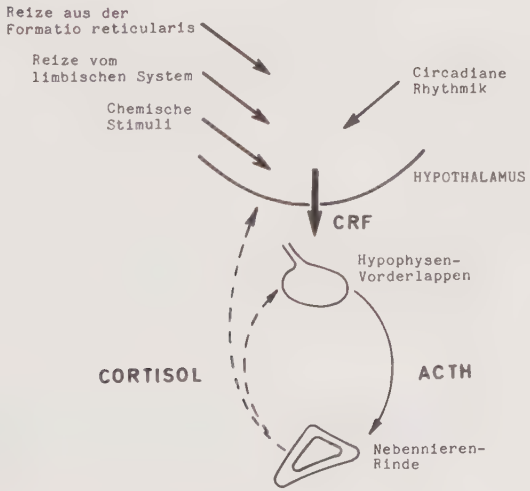
- Aufgrund einer Stimulation durch einen Corticotropin releasing factor aus der Eminentia mediana des Hypothalamus, der über die Portalgefäße zum Hypophysenvorderlappen gelangt, sezernieren die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens ACTH (Blackwell et al., 1973; Brodish, 1979; Evertz, 1971; Ganong et al., 1974; Upton et al., 1973).

  Auch er unterliegt einer circadianen Rhythmik. In einer Streßsituation hat diese Rhythmik jedoch keinen Einfluß auf die CRF-Freisetzung (Retienne et al., 1970).
- Die Konzentration der im Plasma zirkulierenden freien Glucocorticoide wirkt direkt auf die sekretorische Aktivität der corticotropen Zellen.

Die Sekretion des CRF selbst, dessen Struktur weitgehend der des ADH (antidiuretisches Hormon) ähnelt (dies macht man sich beim sogenannten Vasopressintest zunutze, der zur Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Insuffizienz dient), wird gesteuert von der Konzentration der freien, im Plasma zirkulierenden Glucocorticoide. Mit dem Insulin-Hypoglykämietest - Streßreaktion - kann eine kortikal-hypothalamisch bedingte Insuffizienz durch den Insulin-Cortisol-Antagonismus diagnostiziert werden; die durch Insulingabe induzierte Hypoglykämie führt zur ACTH- und damit zur Cortisolfreisetzung beim Gesunden. Auch Reize vom limbischen System, aus der Formatio reticularis und dem Cortex bewirken eine Sekretionsregulation des CRF (Ganong et al., 1974).

Das folgende Schema (Abb. 2) zeigt die Hauptfaktoren der ACTH-Sekretionsregulation (modifiziert nach Ganong et al., 1974).

Abb. 2: ACTH-Sekretionsregulation



Das im hypothalamisch-limbischen System vorhandene Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin bewirken eine CRF-Sekretionsregulation (Brodish, 1979); außerdem scheinen diese ZNS-Gebiete Corticosteroide zu enthalten (Mc Ewen et al., 1970), wobei die Konzentration dieser Glucocorticoide nach Brodish, 1979, regulierend auf die ACTH-Sekretion wirkt; er räumt der Konzentration dieser Glucocorticoide im ZNS-Kontrollzentrum einen entscheidenderen Effekt in der ACTH-Sekretionsregulation ein als den freien, im Plasma zirkulierenden Glucocorticoiden.

Der ACTH-Plasmaspiegel ist bei Streß erhöht (Eversmann et al., 1978; Yalow et al., 1969).

Bei Durchtrennung des Hypophysenstiels hält die Nebennierenrinde nur noch eine gleichbleibende basale Sekretionstätigkeit aufrecht (keine Nebennierenrindenatrophie), die Reaktion auf Streß unterbleibt hingegen.

ACTH steigert über den Adenylcyclasemechanismus (Schultz, 1971) die Membranpermeabilität für Glucose und Cholesterin in der Nebennierenrinde.

Die zonae fasciculata (Bildungsstätte der Glucocorticoide) und reticularis (Bildungsstätte der Nebennierenrindenandrogene) hypertrophieren und hyperplasieren unter dem Einfluß von ACTH im Gegensatz zur zona glomerulosa (Bildungsstätte des Mineralocorticoids Aldosteron), die nur sehr beschränkt unter dem Einfluß von ACTH steht. Die Bedeutung der starken Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere unter ACTH ist bis heute noch nicht völlig geklärt, es wird jedoch vermutet, daß Ascorbinsäure die Steroidbiosynthese hemmt.

Diese physiologischen Wirkungen werden durch normale ACTH-Konzentrationen des Plasmas bewirkt, es ist jedoch nicht

möglich, die biochemischen Effekte auf einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus zurückzuführen (Walaas et al., 1974); die derzeitig gebräuchlichste Theorie zur Erklärung dieser Mechanismen ist die Rezeptortheorie (Braun et al., 1975; Karlson et al., 1975).

Zur extraadrenalen, äußerst gering ausgeprägten effektorischen Wirkung des ansonsten glandotropen ACTH gehört die lipolytische Wirkung auf Fettgewebszellen, die Stimulation der Insulinsekretion des Pankreas und des GH (Groth Hormone) aus dem Hypophysenvorderlappen, die Beschleunigung der Glucose- und Aminosäureaufnahme in die Muskelzelle und die melanozytenstimulierende Wirkung; letztere führt bei Nebennierenrindeninsuffizienz zur Hyperpigmentierung (Singer, 1972).

Auf die Pathophysiologie soll im folgenden nur kurz eingegangen werden

a) Mindersekretion des ACTH

1. Ursache: - erhöhte Plasmacorticoidspiegel durch exogen zugeführte (therapeutisch) oder endogen vermehrt erzeugte (autonomes Adenom oder Carcinom oder Paraneoplasma) Corticosteroide (Cushing Syndrom = Hypercortisolismus).

- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit unterschiedlicher Pathogenese (z. B. Tumoren, Granulome, Entzündungen, regressive Veränderungen, Entwicklungsstörungen, Traumata).

Folge: - Nebennierenrindenatrophie

b) Mehrsekretion des ACTH

1. Ursache: - basophiles, hormonaktives Hypophysenvorderlappenadenom (Morbus Cushing) und ACTH-produzierende Tumoren. Es ist hierbei noch ungeklärt, ob die Hypophysenvorderlappentumoren autonom oder durch enthemmte CRF-Stimulation auftreten (Besser et al., 1968).

   Folge: - Hyperplasie der Nebennierenrinde

2. Ursache: - generalisierte Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)
   - Adrenalektomie
   - kongenitale Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese
   - Hypoplasie, Aplasie oder Atrophie der Nebennieren

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

Alle Untersuchten waren über den Zweck der Untersuchung eingehend aufgeklärt und mit dem Ablauf einverstanden.

2.1.1 Normalpersonen

Untersucht wurden sechs stoffwechselgesunde männliche Normalpersonen (N) mit einem Durchschnittsalter von 24,5 $\pm$ 2,6 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 71,7 $\pm$ 3,9 kg und einem Brocaindex von 87,0 $\pm$ 3,5 %. Diese Gruppe bestand aus Studenten der Universität Tübingen.

2.1.2 Juvenile Diabetiker

Untersucht wurden sechs insulinpflichtige juvenile Diabetiker (D) mit einem Durchschnittsalter von 21,1 $\pm$ 1,1 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 61,3 $\pm$ 2,3 kg und einem Brocaindex von 81,3 $\pm$ 6,2 %. Diese Probanden waren in der medizinischen Universitätsklinik Tübingen bekannte Patienten, sie wurden eigens für diese Versuche einbestellt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 5,2 Jahre. Die verabreichte Insulinmenge lag zwischen 16 und 68 IE/Tag s. c.; behandelt wurde mit Insulinpräparaten mittellanger Wirkungsdauer.

2.1.3 Totalpankreatektomierte

Untersucht wurden vier totalpankreatektomierte Patienten (P) mit einem Durchschnittsalter von 41,7 $\pm$ 3,1 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 60,5 $\pm$ 10,1 kg und einem

Brocaindex von 84.1 ± 9,9 %. Diese Probanden waren Patienten der medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Die Operation lag im Durchschnitt 1 bis 1,5 Jahre zurück. Bei ihnen wurde mittels einer maximalen Insulinstimulation (Mist-Test) in typischer Weise das Vorhandensein von pankreatischem Restgewebe ausgeschlossen (Mirel et al., 1980). Angaben über die Insulindosen der Pankreatektomierten fehlen.

2.1.4 Adipöse Männer

Untersucht wurden sechs adipöse Männer mit einem Durchschnittsalter von 42,5 ± 8,5 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 103,1 ± 6,7 kg und einem Brocaindes von 134,2 ± 15,6 %, die sich zum Zeitpunkt des Versuchs einer Nulldiät unterzogen und Patienten der medizinischen Universitätsklinik waren; sie befanden sich in der dritten Woche der Nulldiät.

2.1.5 Adipöse Frauen

Untersucht wurden sechs adipöse Frauen mit einem Durchschnittsalter von 26,5 ± 5,8 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 84,7 ± 7,0 kg und einem Brocaindex von 123,1 ± 10,5 %, die sich zum Zeitpunkt des Versuchs einer Nulldiät unterzogen und Patienten der medizinischen Universitätsklinik waren; sie befanden sich in der dritten Woche der Nulldiät.

2.2 Versuchsanordnung zur Gewinnung der Plasmen, aus denen ACTH bestimmt wurde

Alle Untersuchten waren nüchtern. Die letzte Insulingabe der insulinpflichtigen Patienten lag länger als 16 Stunden zu-

rück. In Lokalanästhesie wurde eine Teflonkanüle 20G in die Arteria radialis eingelegt; sie wurde durch Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.

Nach einer halbstündigen Ruhepause im Bett und Abnahme der Basis- oder Vorwerte folgte eine Adaptationsphase von vier Minuten im Sitzen auf dem Fahrradergometer. Danach begann die Belastung mit einer Aufwärmphase von vier Minuten im Leerlauftreten (0-Wattphase), der sich unmittelbar die Belastungsphase anschloß. In dieser Phase wurde die Leistung je Minute um 16,3 Watt = 100 kpm bis zur subjektiven körperlichen Erschöpfung gesteigert. Anschließend folgte eine Erholungsphase von neunzig Minuten Dauer. Zehn Minuten nach Beginn der Erholungsphase wurde die Versuchsperson vom Fahrradergometer genommen und ins Bett gelegt.

Während der Untersuchung erfolgte die Messung der Atemgase über ein spiroergometrisches System; alle zwei Minuten wurde aus dem hyperämisierten Ohrläppchen Kapillarblut für die Bestimmung der Blutgase und des Lactats entnommen, alle vier Minuten wurde arteriell Blut entnommen zur Bestimmung von Hormonen und Metaboliten.

Wenn die Leistungsgrenze zwischen den arteriellen Vierminutenabnahmen lag, erfolgte die Eintragung der Werte unter dem Zeitpunkt, für den die nächstliegende Abnahme vorgesehen war.

Eine Erhebung aller Parameter (Gesamtabnahme) erfolgte zum Zeitpunkt der Maximalleistung des jeweiligen Probanden.

Während der Erholungsphase wurde in der 2., 5., 10., 15., 30., 45. u. 90. Minute arteriell Blut entnommen zur Bestimmung der Hormone und Metabolite.

Die Plasmen zur Bestimmung der Hormone wurden sofort bei minus 70°C eingefroren.

2.3 ACTH-Bestimmungsmethoden

Für das ACTH wurde schon Anfang der vierziger Jahre im Gegensatz zu vielen anderen Hormonen eine biologische Bestimmungsmethode veröffentlicht,die auf der Gewichtszunahme von Nebennieren nach ACTH-Gabe basierte (Li et al., 1942; Sayers et al., 1943).

Eine weitere biologische Methode, nämlich der Ascorbinsäureschwund aus der Nebenniere als ACTH-Effekt, wurde 1948 von Sayers et al. beschrieben und wird noch heute zur biologischen Standardisierung von ACTH-Präparationen verwendet (Bangham et al., 1962; Sayers et al., 1973).

Die Messung des Corticosteronanstiegs in der Nebennierenvene nach ACTH-Injektion bei hypophysektomierten (Lipscomb et al., 1962; Scriba et al., 1966) oder dexamethasonblockierten (Pfeiffer et al., 1960) Ratten brachte einen weiteren Fortschritt.

Ein weiterer Bioassay ist die Messung des Corticosterongehaltes der Nebenniere bei hypophysektomierten Ratten nach ACTH-Gabe (Vernikos-Danellis et al., 1966).

Alle diese Methoden weisen als entscheidenden Nachteil mangelnde Empfindlichkeit gekoppelt mit hohem Arbeitsaufwand auf.

Einen wesentlichen Fortschritt brachte der in-vitro-Bioassay an isolierten Nebennierenzellen mit Messung der Corticosteronproduktion (Sayers et al., 1971), da er einen deutlich geringeren Arbeitsaufwand, gute Reproduzierbarkeit und ausreichende Empfindlichkeit zur Bestimmung von Plasmanormalspiegeln aufweist. Das ACTH muß bei diesem Assay vorher aus dem Plasma extrahiert werden, dieser Arbeitsvorgang ist in der Regel auch beim Radioimmunoassay notwendig (Fehm et al., 1973; Sayers et al., 1973).

Der cytochemische Redoxassay (Chayen et al., 1972; Daly et al., 1974) und ein Radiorezeptorassay (Lefkowitz et al., 1970; Wolfsen et al., 1972) sind weitere biologische Verfahren für ACTH-Bestimmungen.

Methodische Probleme und hoher Arbeitsaufwand bei geringer Kapazität sind entscheidende Nachteile dieser Techniken. Erhebliche Vorteile bezüglich Kapazität und Einfachheit der Durchführung gegenüber den biologischen Verfahren erbrachte die radioimmunologische Bestimmungsmethode, die 1964 von Yalow et al. für das ACTH beschrieben wurde. Die Präzision dieser Bestimmungsmethode ist gewöhnlich höher als die der biologischen Methoden.

Die beim Radioimmunoassay auftretenden Probleme der Gewinnung von geeigneten Antiseren und der schnellen Inaktivierung von ACTH in Plasma gelten inzwischen als gelöst.

Da im Plasma bindende bzw. inhibierende Faktoren vorhanden sind, die eine direkte Bestimmung in der Regel unmöglich machen (Fehm et al., 1972; Fehm et al., 1973; Giordano et al., 1971; Landau, 1970; Sayers et al., 1973; Voigt et al., 1971; Voigt et al., 1974), muß mit einer geeigneten Methode das ACTH vorher aus dem Plasma extrahiert werden, wobei dieser Vorgang mit relativ großen methodischen Schwierigkeiten verbunden ist (Donald, 1967; Fehm et al., 1973; Giordano et al., 1971; Island et al., 1965; Landon et al., 1968; Liotta et al., 1975; Palmieri et al., 1971; Ratcliffe et al., 1971; Sayers et al., 1973; Yalow et al., 1973; Voigt et al., 1974).

Es ist bisher noch nicht möglich, radioimmunologisch ermittelte ACTH-Meßwerte zwischen verschiedenen Laboratorien zu vergleichen (Schöneshöfer et al., 1978), weil neben den verschiedenen ACTH-Standardpräparationen die eingesetzten ACTH-Antiseren unterschiedliche ACTH-Anteile erfassen (Bes-

ser et al., 1971); daher muß bis jetzt jedes Laboratorium für seine gewählte Methode die Qualitätskontrolle gewährleisten und den eigenen Normalbereich festlegen (im Laboratorium der medizinischen Universitätsklinik Tübingen gilt als obere Grenze des Normbereichs für ACTH 20pmol/l).

Ein direkter Vergleich von ACTH-Meßwerten ist also nur durch Anwendung des gleichen Antiserums und des gleichen ACTH-Standards möglich.

Kriterien für die Zuverlässigkeit und Qualität eines jeden Radioimmunoassays sind folgende Größen:

- Spezifität: die Spezifität des radioimmunologischen Tests hängt sowohl von der Spezifität des Antikörpers als auch von dem Extraktionsverfahren zur Gewinnung des Antigens aus dem Plasma sowie von auftretenden Kreuzreaktionen mit ähnlichen Substanzen oder Bruchstücken ab; auch pH-Wert und verschiedene Serumfaktoren können die Spezifität beeinträchtigen.
- Empfindlichkeit: diese kleinste, noch signifikant nachweisbare Konzentration ist hauptsächlich von der Spezifität des Antikörpers abhängig.
- Genauigkeit: sie wird durch experimentelle Fehler (z. B. pipettieren), Meßungenauigkeit und Fehler bei der Auswertung beeinträchtigt; eine lange Meßzeit und Mehrfachbestimmungen tragen dazu bei, diese Fehler zu verringern.
- Reproduzierbarkeit: aus Probendoppel- bzw.-mehrfachbestimmungen und der dabei auftretenden Abweichung vom Mittelwert wird die Intra-Assay-Reproduzierbarkeit berechnet; unter der Inter-Assay-Reproduzierbarkeit versteht man den Variationskoeffizienten.
- Richtigkeit: ihre Beurteilung ist beim Radioimmunoassay besonders schwierig, da ja nur die Konzentration der immunologisch wirksamen Substanz bestimmt

wird, die nicht unbedingt mit der Konzentration der biologisch aktiven Substanz identisch sein muß. In der Regel werden zur Richtigkeitskontrolle geeignete Testseren verwendet. Nur bei Steroidhormonen ist auch die Wiederfindungsmessung als Kontrollmöglichkeit geeignet.

2.3.1 Verwendete analytische Methode

Das Laboratorium der medizinischen Universitätsklinik Tübingen verwendet zur radioimmunologischen Bestimmung von ACTH den Radioimmunoassay-Kit der Firma Amersham-Buchler, dessen Empfindlichkeit in einem Bereich von 10 bis 4000 pg/ml liegt und dessen Präzision aufgrund eines mehrere Monate lang gemessenen ACTH-Kontrollserums bei 63 $\pm$ 10 (SD) pg/ml (n = 60) liegt.

Das dem Radioimmunoassay zugrundeliegende Prinzip beruht auf einer in vitro ablaufenden immunologischen Antigen-Antikörperreaktion (Berson et al., 1968; Yalow et al., 1964). Diese Methode verbindet die hohe Nachweisempfindlichkeit isotopenmarkierter Substanzen mit der großen Spezifität immunologischer Reaktionen.

Die Spezifität des Radioimmunoassays von ACTH ist allerdings nicht sehr hoch, da das ACTH-Molekül kurz nach Abgabe ins Blut in Peptidfragmente aufgespalten wird.

Beim Radioimmunoassay konkurrieren die zu messende, nicht radioaktiv markierte Substanz (ACTH) und die in geringer Konzentration hinzugegebene radioaktiv markierte Substanz (Tracer = labelled ACTH) um die spezifischen Bindungsstellen eines entsprechenden Antiserums.

In Abhängigkeit von der Konzentration der zu messenden Substanz wird der Tracer aus den spezifischen Bindungsstellen des Antiserums verdrängt.

Anschließend wird der antikörpergebundene Anteil vom nichtantikörpergebundenen (freien) Anteil abgetrennt und die Radioaktivität des nichtantikörpergebundenen Anteils gemessen.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit von Ergebnissen (siehe auch Cortisol) habe ich mich entschlossen, meine ACTH-Messungen nach der oben genannten und erläuterten Methode vorzunehmen.

2.3.1.1 Chemikalien

- ACTH-Radioimmunoassay-Kit bezogen von der Firma Amersham/Buchler in Frankfurt/Main
- Aceton p. a. der Firma Merck
- 1 N HCl der Firma Merck
- Aqua bidestillata
- Stickstoffbombe (Stickstoff 4.6; N_2 99,996 %) der Firma Messer-Griesheim

2.3.1.2 Geräte

- Eppendorf-Reagenzdosierer, Modell Nr. 5211 der Firma Eppendorf
- Vortexmixer der Firma Bender und Holbein AG
- Wasserpumpe, Modell Sp 302 SL der Firma Schwarzer
- Rotator der Firma Zenco
- Zentrifuge, Modell Roto Silenta KS der Firma Hettich
- Temperaturkontrolliertes Wasserbad der Firma Memmert
- Gamma-Counter, Modell MR 1032 automatic gamma counting system der Firma W + W electronic

- Eppendorf-Pipetten, 100 µl, 400 µl, 500 µl, 1000 µl der Firma Eppendorf
- Hamilton-Dosiergerät, Modell gastight mit 100 µl Ausstoß der Firma Hamilton
- Magnetrührer, Modell Reverstir Model RS 8 der Firma Tayo
- Präzisionspipetten, 2 ml, 5 ml, 10 ml der Firma Brand
- Vollpipette, 25 ml der Firma Brand
- diverse Bechergläser der Firma Schott

2.3.2 Versuchsdurchführung

Die ACTH-Bestimmung wurde anhand der Arbeitsvorschrift des Radioimmunoassay-Kits der Firma Amersham/Buchler durchgeführt.

Bestimmungsprinzip: Adsorption des ACTH an Glaspartikel, Desorption mit wässrigem Aceton, Radioimmunoassay mit Messung des freien, markierten ACTH nach Adsorption an Aktivkohle

Da genaues Pipettieren und die verwendete Pipettiermethode mitentscheidend für gute Ergebnisse sind, wird im folgenden näher darauf eingegangen.

2.3.2.1 Aufbereitung der Patientenplasmen

Die bei minus 70°C eingefrorenen Plasmen wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut und anschließend 5 Minuten bei 1000G zentrifugiert.

Der jeweilige klare Überstand wurde mit Eppendorf-Pipetten entnommen und in die entsprechenden vorher beschrifteten

Extraktionsröhrchen gegeben, welche die Glaspartikel zur Adsorption des ACTH enthalten, wobei die Plasmamenge pro Extraktionsröhrchen jeweils genau notiert wird.

2.3.2.2 Herstellung von Kontrollplasma

140 ml gepooltes Plasma wird mit 140 ml physiologischer Kochsalzlösung und 2 ml ACTH-Standardlösung (aus dem Radioimmunoassay-Kit der Firma Amersham/Buchler; 10 nanogramm/ml) mit dem Magnetrührer gemischt und in 5 ml-Portionen eingefroren. Die Endkonzentration beträgt 15 bis 25 pmol/l.

2.3.2.3 Ansetzen der Reagenzien

Die Reagenzien wurden nach der Arbeitsvorschrift des ACTH-Radioimmunoassay-Kits angesetzt.

2.3.2.4 Extraktionsvorgang

a) In zwei Extraktionsröhrchen werden je 5,0 ml ACTH-freies Serum aus dem Radioimmunoassay-Kit mit einer 1000 µl Eppendorf-Pipette pipettiert; in eines der Röhrchen wird mit der 400 µl Eppendorf-Pipette ACTH-Standard aus dem Kit hinzugegeben (= Seren für Standard S_o und Standard S_5).
b) Eine bestimmte Menge Patientenplasma bzw. Kontrollplasma (5 ml) wird mit Eppendorf-Pipetten in die Extraktionsröhrchen pipettiert (= Plasmavolumen V)
c) Alle Extraktionsröhrchen werden verschlossen, auf dem Vortexgerät kurz gemischt, dann 30 Minuten mit dem Rotator gedreht und anschließend 5 Minuten bei 1000G zentrifugiert. Der Überstand wird mit der Wasserpumpe abgesaugt.

CAVE! keine Glasperlen absaugen

d) Waschen des adsorbierten ACTH:

- je 2 ml dest. Wasser mit dem Eppendorf-Reagenzdosierer in die Extraktionsröhrchen geben, auf dem Vortexgerät mischen und den Überstand wie oben absaugen
- je 2 ml 1 N HCl mit dem Eppendorf-Reagenzdosierer in die Extraktionsröhrchen geben, auf dem Vortexgerät mischen, dann 5 Minuten bei 1000G zentrifugieren und den Überstand absaugen

WICHTIG: beim Zufügen des Wassers bzw. der Salzsäure, die nach dem Zentrifugieren am Extraktionsglasrand klebenden Glasperlen nach unten spülen

e) Je 1 ml 50 %-ige wässrige Acetonlösung (Aceton p. a., des. Wasser) mit der 1000 µl Eppendorf-Pipette in die Extraktionsröhrchen geben, anschließend 20 Minuten auf dem Rotator drehen lassen; dabei wird das ACTH von den Glasperlen desorbiert. Anschließend 5 Minuten bei 1000G zentrifugieren.

f) Mit der 500 µl Eppendorf-Pipette den Überstand vorsichtig in das entsprechende Verdampfungsröhrchen überführen.

CAVE! keine Glasperlen überführen

g) Zum Nachwaschen wird der unter e) und f) beschriebene Vorgang mit 0,5 ml Acetonlösung wiederholt.

h) Die Extrakte in den Verdampfungsröhrchen werden bei 55°C (Wasserbad) unter einem leichten Stickstoffstrom eingedampft. Die Gaszuleitung ist etwa 1 cm tief in die Verdampfungsröhrchen einzutauchen.

Die Eindampfungszeit liegt bei ca. 2 Stunden. Der Vorgang muß ständig kontrolliert werden, da die einzelnen Röhrchen sofort nach abgeschlossener Eindampfung aus dem Wasserbad entfernt werden müssen.

i) Zu den trockenen Extrakten in den Verdampfungsröhrchen wird mit dem Eppendorf-Reagenzdosierer die entsprechende Menge Puffer gegeben. Die Extraktionslösungen werden nun auf dem Vortexgerät kurz gemischt und 5 Minuten bei 1000G zentrifugiert.

2.3.2.5 Radioimmunoassay

a) Bei der Standardverdünnungsreihe wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

In vier neue Verdampfungsröhrchen werden je 400 µl Puffer mit der 400 µl Eppendorf-Pipette pipettiert.

Herstellung der Verdünnungsreihe:

- 400 µl Extraktionslösung aus dem S_5-Verdampfungsröhrchen mit der 400 µl Eppendorf-Pipette in das S_4-Verdampfungsröhrchen pipettieren, mit dem Vortexgerät mischen
- 400 µl Extraktionslösung aus dem S_4-Verdampfungsröhrchen mit der 400 µl Eppendorf-Pipette in das S_3-Verdampfungsröhrchen pipettieren, mit dem Vortexgerät mischen
- Vorgang bis zur Verdünnung S_1 wiederholen

CAVE! nichts von S_1 in S_o pipettieren

b) Testansatz:

- Aus den S_o bis S_5 Verdampfungsröhrchen werden mit der 100 µl Eppendorf-Pipette je 100 µl Extraktionslösung entnommen und in Assayröhrchen überführt (S_o bis S_4 Dreifachansatz, S_5 Doppelansatz)
- Aus den Patienten- bzw. Kontrollverdampfungsröhrchen werden je 100 µl Extraktionslösung mit der 100 µl Eppendorf-Pipette in die entsprechenden Assayröhrchen überführt (Doppelansatz)

- Mit der Hamilton-Pipette wird in jedes Assay-Röhrchen 100 µl Antiserum gegeben
  CAVE: Pipettenspitze jeweils in die Mitte des Assayröhrchens einführen

  Anschließend wird auf dem Vortexgerät kurz gemischt. Die Röhrchen werden nun mit Parafilm verschlossen und 16 bis 20 Stunden bei 2° bis 4°C inkubiert
- 1 ml Tracer und 7 ml Puffer mischen; die Mischung ist stets frisch herzustellen
- Mit der Hamiltonpipette wird in jedes Assayröhrchen 100 µl ACTH-Tracer/Puffer-Lösung gegeben. Anschließend wird auf dem Vortexgerät kurz gemischt. Die Röhrchen werden nun wieder mit Parafilm verschlossen und 6 bis 8 Stunden bei 2° bis 4°C inkubiert.
- Nach der zweiten Inkubation wird in jedes Assayröhrchen 100 µl Aktivkohlesuspension, die während des Pipettierens mit einem Magnetrührer in Bewegung gehalten wird, gegeben.
  CAVE! die Aktivkohle wird mit einer 100 µl Eppendorf-Pipette pipettiert. Die Pipettenspitzen werden etwas abgeschnitten. Der Vorgang bis zum Zentrifugieren darf höchsten 10 Minuten dauern.

  Die Menge des zugegebenen Adsorbens kann in einem Bereich von 10 % schwanken.

  Nach dem Pipettieren wird auf dem Vortexgerät kurz gemischt und sofort bei 1000G fünf Minuten zentrifugiert.
- Der Überstand wird vorsichtig abgesaugt, ohne daß das Präzipitat berührt wird.

  Der abgesaugte Überstand ist als radioaktiver Abfall zu behandeln.
- Die Aktivität des freien, markierten, an Aktivkohle adsorbierten ACTH wird im Gamma-Counter bestimmt.

Einstellung des Counters: Isotop: 125 J
Time: 10 Minuten
Impulszahl: 10 K-Counts

2.3.2.6 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit HP 9825-Rechner und vorgefertigtem Programm.

Eine manuelle Auswertung wurde zusätzlich durchgeführt, wobei die ACTH-Werte nach folgender Formel ausgerechnet wurden:

$$\text{ACTH (pmol/l)} = 0{,}00157 \times C \times \frac{v}{V}$$

C = ACTH (pg/ml) aus der Eichkurve
v = Extraktionsvolumen (µl)
V = Plasmavolumen (ml)

2.4 Statistische Parameter

Die statistischen Parameter Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) wurden nach Standardmethoden berechnet (Sachs, 1974). Durch zweiseitige Prüfung der Paardifferenzen mit dem Student-Test wurden die Abweichungen vom Bezugsniveau auf statistische Signifikanz geprüft.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\,p \leq 0{,}05$ werden Unterschiede als signifikant angesehen; $0{,}05 < 2\,p \leq 0{,}1$ wird als Tendenz bezeichnet.

Von prominenten Punkten wurde zusätzlich ein interkollektiver Vergleich gerechnet.

Der Vergleich zweier Stichproben erfolgte nach Prüfung der Varianzen mit dem F-Test durch Vergleich der Mittelwerte im zweiseitigen Student-Test wenn sich ein signifikanter Unterschied der Varianzen nachweisen ließ, im anderen Fall mit dem Welch-Test.

Die gesamten Rechenoperationen wurden auf dem Rechner IBM 1800 der medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die Programme sind in Fortran IV geschrieben, die zusätzlich einen Plotter bedienen, der die Zeichnungen aus den Originaldaten ausführt (Habilitationsschrift von R. M. Schmülling 1977).

3. ERGEBNISSE

3.1 Erläuterung des tabellarischen Anhangs

Pro Patient wurden jeweils drei Werte bestimmt, wobei der erste Wert aus dem Plasma bestimmt wurde, das vor Beginn der eigentlichen Belastungsphase als Gesamtabnahme (Basis- oder Vorwert) gewonnen wurde.

Die Abnahme zur Bestimmung des zweiten Wertes erfolgte ebenfalls als Gesamtabnahme zum Zeitpunkt der Maximalleistung des jeweiligen Probanden.

Der dritte Wert wurde aus der Gesamtabnahme 90 Minuten nach der Maximalleistung als letzter Wert der Erholungsphase gewonnen.

Im tabellarischen Anhang gehören jeweils zwei Tabellen und eine graphische Darstellung zusammen.

Auf der jeweils ersten Tabelle des betreffenden Kollektivs finden sich die einzelnen Meßwerte unter der Rubrik "Vor" (erster Wert), "Maximum" (zweiter Wert) und "90 Min" (dritter Wert) mit Angabe des Mittelwertes (MITTELW), der Standardabweichung (STANDAB) und der Standardabweichung des Mittelwertes (STABMIWE).

Die zweite Tabelle gibt die Differenzen zum Bezugspunkt (Vorwert) wieder. Zusätzlich sind dort die Signifikanzen für die entsprechenden Differenzen angegeben (2P=STUDN).

Auf der übernächsten Seite findet sich die graphische Darstellung der einzelnen Meßwerte des betreffenden Patientenkollektivs. Die mit Quadraten eingezeichnete Kurve stellt die jeweilige Mittelwertskurve dar. Die Senkrechte hierbei

bezeichnet das Intervall Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes. Die unter "REST" aufgezeichneten Werte entsprechen dem ersten Wert (Vorwert). Unter "MAX" findet sich der zweite Wert und unter "90-MIN REST" der jeweils dritte Wert.

3.2 Leistungsgrenzen

Die Leistungsfähigkeit bis zur subjektiven Erschöpfung der einzelnen Probanden wird durch die auf dem Fahrradergometer erreichte Wattzahl bestimmt.

Von den Normalpersonen erreichten alle 261 Watt.

Bei den Pankreatektomierten konnten aufgrund mangelnder Plasmen nur von vier Patienten Bestimmungen durchgeführt werden. Drei Patienten erreichten 131 Watt und einer 65 Watt.

Von den sechs Diabetikern erreichte einer 261 Watt, alle anderen 196 Watt.

Bei den adipösen Männern erreichten drei 196 Watt, weitere drei 131 Watt.

Von den adipösen Frauen erreichten alle 131 Watt.

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 1) ermöglicht einen Vergleich bezüglich der Daten Alter und Gewicht, sowie der während der Maximalleistung im Versuch erbrachten Werte von systolischem Blutdruck, Pulsfrequenz und Sauerstoffaufnahme der einzelnen Patientenkollektive.

Tab. 1:

		6 Normal-personen	6 juvenile Diabetiker	4 Pankreat-ektomierte	6 adipöse Männer	6 adipöse Frauen
Alter	Jahre	24,5 ± 2,6	21,1 ± 1,1	41,7 ± 3,1	42,5 ± 8,5	26,5 ± 5,8
Rel. Gewicht (Broca)	%	87,0 ± 3,5	81,3 ± 6,2	84,1 ± 9,9	134,2 ± 15,6	123,1 ± 10,5
Leistungs-maximum	Watt	261 ± 0	206,8 ± 26,5	114,5 ± 33	163,5 ± 35,6	131 ± 0
RRsyst.	mmHG	177 ± 12	160 ± 5	140 ± 8	178 ± 12	172 ± 10
Puls	1/min	186 ± 7	161 ± 4	143 ± 11	188 ± 15	174 ± 4
O_2-Aufnahme	ml/min	3246 ± 195	2394 ± 246	1278 ± 138	1822 ± 43	1485 ± 156

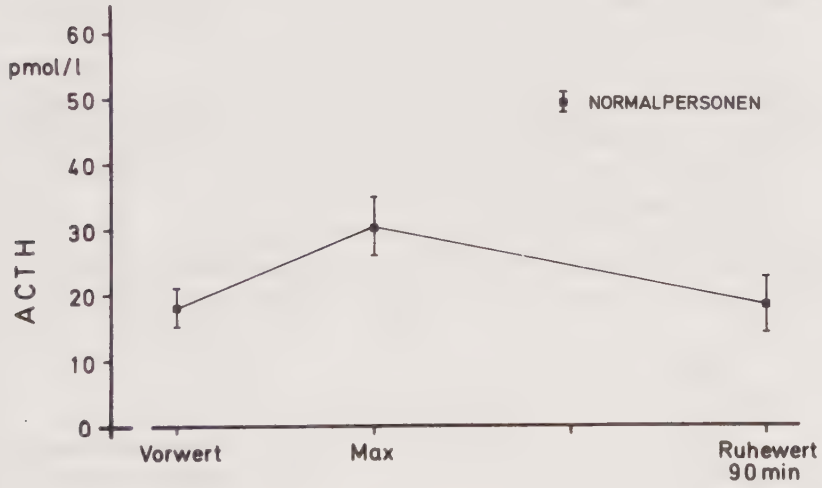
3.3 Ergebnisbeschreibung der einzelnen Kollektive

3.3.1 Kollektiv der Normalpersonen

Zum Kollektiv der Normalpersonen gehören die Tabellen Nummer 2, 3 und 4 im tabellarischen Anhang; in den Tabellen tragen die Normalpersonen die Untersuchungsnummern 0, 2, 3, 4, 6 und 7.

Die folgende Abbildung (Abb. 3) zeigt die Mittelwertskurve mit den Standardabweichungen des Mittelwertes.

Abb. 3:



Die als Vorwerte zu Beginn des Versuchs bestimmten ersten Werte liegen mit einem Mittelwert von 17,88 $\pm$ 2,95 pmol/l im Normbereich.

Alle während der Maximalbelastung abgenommenen und bestimmten Werte zeigen gegenüber den Vorwerten einen signifikanten Anstieg; der Mittelwert liegt hier bei 30,6 $\pm$ 4,7 pmol/l.

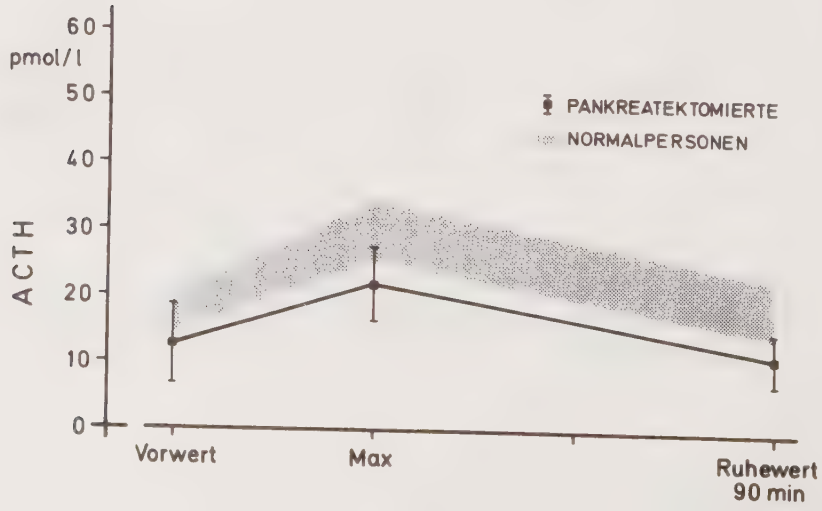
Die nach 90 Minuten Ruhe abgenommenen Werte liegen mit 18,77 $\pm$ 4,5 pmol/l nur gering über dem Ausgangsniveau und zeigen damit wiederum einen deutlichen Abfall vom Maximalwert.

3.3.2 Kollektiv der Totalpankreatektomierten

Zum Kollektiv der Totalpankreatektomierten gehören die Tabellen Nummer 5, 6 und 7 im tabellarischen Anhang; in den Tabellen tragen die Pankreatektomierten die Untersuchungsnummern 9, 10, 12 und 13.

Die folgende Abbildung (Abb. 4) zeigt die Mittelwertskurve mit den Standardabweichungen des Mittelwertes im Vergleich zum Intervall Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Mittelwerte der Normalpersonen.

Abb. 4:



Die Pankreatektomierten liegen mit ihren Ausgangswerten von 12,89 ± 6,13 pmol/l noch im Normbereich, aber unter denen der Normalpersonen.

Auf den bei allen Patienten folgenden Anstieg auf 22,09 ± 5,42 pmol/l folgt wiederum bei allen Patienten ein Abfall auf 11,36 ± 4,01 pmol/l.

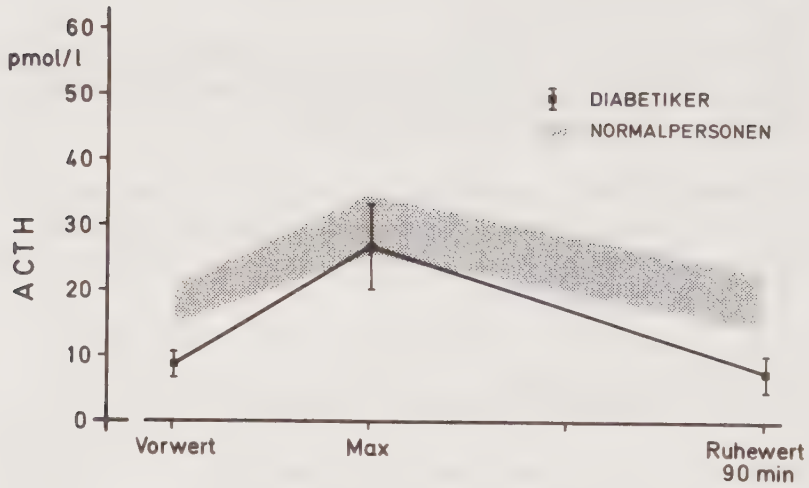
Im Gegensatz zum Normalkollektiv sind Anstieg und Abfall der Werte weniger stark ausgeprägt, liegt eine größere Streuung der Einzelwerte vor und liegen die Endwerte leicht unter dem Ausgangsniveau.

3.3.3 Kollektiv der juvenilen Diabetiker

Zum Kollektiv der juvenilen Diabetiker gehören die Tabellen Nummer 8, 9 und 10 im tabellarischen Anhang; in den Tabellen tragen die Diabetiker die Untersuchungsnummern 14, 15, 16, 17, 18 und 19.

Die folgende Abbildung (Abb. 5) zeigt die Mittelwertskurve mit den Standardabweichungen des Mittelwertes im Vergleich zum Intervall Mittelwert ± Standardabweichung der Mittelwerte der Normalpersonen.

Abb. 5:



Die Ausgangswerte liegen bei den Diabetikern mit 8,37 ± 1,93 pmol/l signifikant unter denen der Normalpersonen und auch niedriger als bei den Pankreatektomierten. Diese niedrigen ACTH-Ausgangsspiegel korrelieren mit einem hohen Cortisolausgangsspiegel (siehe Inauguraldissertation von H. Platen, 1984); der Cortisolausgangsspiegel liegt bei den Diabetikern als einzigem Kollektiv leicht über dem Normbereich. Dem bei allen Patienten trotz hoher Streubreite folgenden signifikanten Anstieg auf 26,48 ± 6,75 pmol/l, der über dem Normbereich liegt, folgt wiederum bei allen Patienten ein Abfall auf 7,24 ± 2,82 pmol/l.

Anstieg zum und Abfall vom Maximum sind hier stärker ausgeprägt als bei den Normalpersonen.

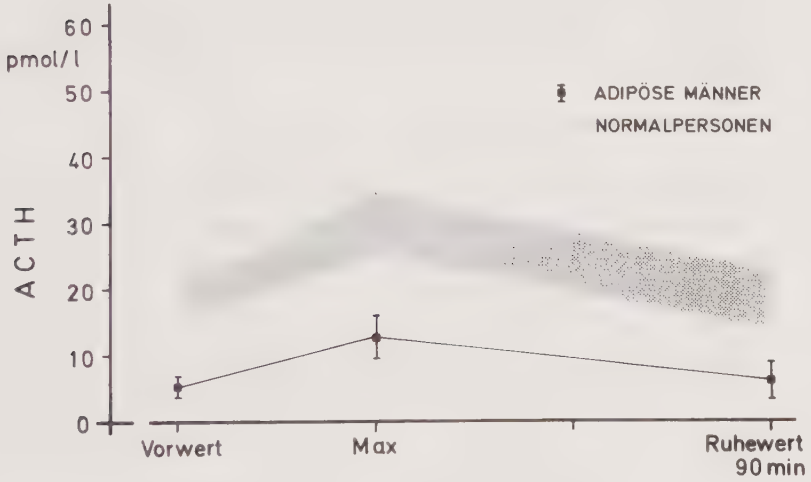
Der 90-Minuten-Ruhewert liegt leicht unter dem des Ausgangsniveaus.

3.3.4 Kollektiv der adipösen Männer

Zum Kollektiv der adipösen Männer gehören die Tabellen Nummer 11, 12 und 13 im tabellarischen Anhang; in den Tabellen tragen die adipösen Männer die Untersuchungsnummern 20, 21, 22, 23, 24 und 25.

Die folgende Abbildung (Abb. 6) zeigt die Mittelwertskurve mit den Standardabweichungen des Mittelwertes im Vergleich zum Intervall Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Mittelwerte der Normalpersonen.

Abb. 6:



Die ACTH-Konzentrationen aller adipösen Männer steigen mit großer Streubreite zum Maximum hin an.

Zu Beginn beträgt die Konzentration 5,00 ± 1,87 pmol/l, dies ist von allen Kollektiven das niedrigste Ausgangsniveau und liegt signifikant niedriger als das der Normalpersonen.

Der Mittelwert der individuellen Maxima liegt bei 12,75 ± 3,38 pmol/l, im Gegensatz zu den anderen Kollektiven also nicht über dem Normbereich und signifikant unter dem Mittelwert der Normalpersonen.

Obwohl die Einzelwerte relativ stark differieren, ist der Anstieg signifikant .

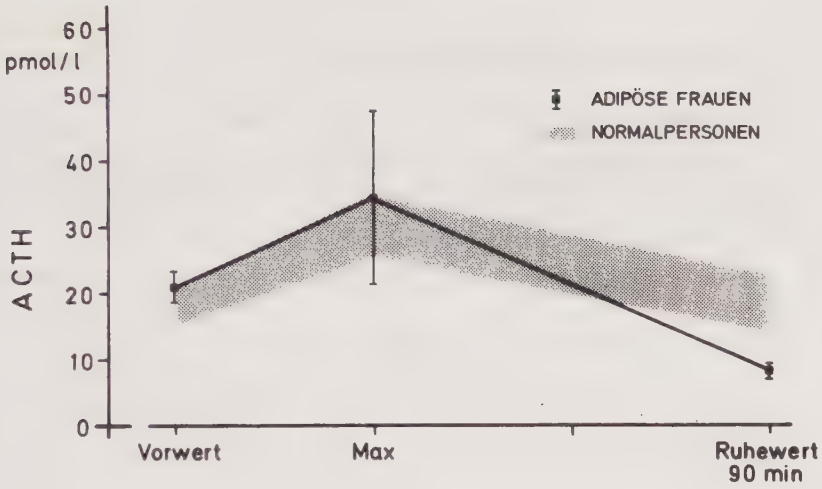
Bei allen Patienten erfolgt zum 90-Minuten-Ruhewert hin ein Abfall; das Endniveau mit einem Mittelwert von 5,92 ± 3,27 pmol/l liegt leicht über dem Ausgangsniveau.

3.3.5 Kollektiv der adipösen Frauen

Zum Kollektiv der adipösen Frauen gehören die Tabellen Nummer 14, 15 und 16 im tabellarischen Anhang; in den Tabellen tragen die adipösen Frauen die Untersuchungsnummern 26, 27, 28, 29, 30 und 31.

Die folgende Abbildung (Abb. 7) zeigt die Mittelwertskurve mit den Standardabweichungen des Mittelwertes im Vergleich zum Intervall Mittelwert ± Standardabweichung der Mittelwerte der Normalpersonen.

Abb. 7:



Wie bei allen anderen Kollektiven steigen bei allen Frauen die Werte zum Maximum hin an und fallen bei allen Patientinnen zum 90-Minuten-Ruhewert ab.

Vom Ausgangsniveau mit einem Mittelwert von 10,51 $\pm$ 2,54 pmol/l steigen die ACTH-Konzentrationen auf einen Durchschnittswert von 34,45 $\pm$ 13,2 pmol/l deutlich über den Normbereich an.

Die hohe Standardabweichung dieses Mittelwertes läßt sich durch einen einzelnen sehr hoch (bei 98,85 pmol/l) liegenden Maximalwert erklären; bei dieser Patientin (Untersuchungsnummer 29 im tabellarischen Anhang) lag auch der Ausgangswert im Gegensatz zum Endwert mit 20,77 pmol/l schon ziemlich hoch.

Der durchschnittliche Endwert liegt mit 8,68 ± 1,25 pmol/l leicht unter dem des Ausgangswertes.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Kurz zusammenfassend läßt sich sagen, daß trotz individueller Schwankungsbreite alle Probanden der einzelnen Kollektive eine Übereinstimmung hinsichtlich Anstieg zum und Abfall vom Maximalbelastungswert aufweisen.

4. DISKUSSION

4.1 Aussagekraft der gemessenen ACTH-Werte

Die Bestimmung der ACTH-Werte erfolgte aus Plasma, das aus arteriell entnommenem Blut gewonnen wurde.

Die beobachteten Änderungen der Konzentration dürften insofern repräsentativ sein für die tatsächlichen, letztendlich belastungsinduzierten Konzentrationsschwankungen, als sich arterielles Blut schneller durchmischt als venöses.

Da die Blutproben sofort nach Abnahme verarbeitet und als Plasma eingefroren wurden, kann eine wesentliche Konzentrationsänderung ausgeschlossen werden, auch die Lagerung der Plasmen bei minus 70°C beugt einem Konzentrationsverlust vor.

Da nach dem Auftauen sofort mit der Extraktion des ACTH aus den Plasmen begonnen wurde, ist auch bei diesem Arbeitsgang der Konzentrationsverlust niedrig gehalten worden.

4.2 Belastungs- (Streß-) induzierte Veränderung des ACTH-Plasmaspiegels und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Die Ergebnisse der Untersuchungen ergaben bei allen Kollektiven einen Anstieg des Plasma-ACTH-Spiegels unter Belastung, wobei diese bis zur subjektiven Erschöpfung führende körperliche Belastung als Streß anzusehen ist.

Bei den juvenilen Diabetikern liegen die ACTH-Ausgangsspiegel signifikant unter denen der Normalpersonen und korrelieren mit einem hohen Cortisolausgangsspiegel; die Corti-

solausgangskonzentration liegt bei den Diabetikern als einzigem Kollektiv leicht über dem Normbereich (siehe Inauguraldissertation von H. Platen, 1986).

Die streßinduzierte Erhöhung der ACTH-Konzentration steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Untersuchungen anderer Autoren (Buckingham, 1979; Eversmann et al., 1978; Fujieda et al., 1978; Guillemin et al., 1977; Hiroshige et al., 1971, Kaneko et al., 1978; Krieger, 1972; Laborit, 1976; Tuimala et al., 1976; Yalow et al., 1969) und dient dazu, dem Körper eine adäquate Antwort auf diese Situation im Sinne der Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen zu ermöglichen.

Die Vermutung liegt nahe, daß das Ansteigen des ACTH-Plasmaspiegels bei den Diabetikern und Adipösen schon vor dem Zeitpunkt der Maximalbelastung eingesetzt hat, da die Cortisolspiegel schon beim zweiten gemessenen Wert (0-Watt-Wert) einen signifikanten Anstieg zeigen.

Der bei den Normalpersonen erfolgende initiale Abfall der Cortisolspiegel (zum 0-Watt-Wert hin) führt zusätzlich zu einem Wegfallen der Sekretionshemmung des CRF mit konsekutiver Ausschüttung des ACTH.

Dieser Feedback-Mechanismus wurde von Sato et al., 1975 und Mahmoud et al., 1977, an Ratten beschrieben.

Die Auslenkung des ACTH-Spiegels ist während der Dauer des Versuchs bei den Normalpersonen am größten (die augenscheinlich größere Auslenkung bei den adipösen Frauen braucht insofern nicht berücksichtigt zu werden, da hier eine Probandin mit ihren extrem überhöhten Werten eine höhere Auslenkung vortäuscht), was sich so erklären läßt, daß bei ihnen im Gegensatz zu juvenilen Diabetikern, Totalpankreat-

ektomierten und Adipösen keine gestörte bzw. beeinträchtigte Glucoseutilisation vorliegt, das heißt, der Insulin-Cortisol-Antagonismus nicht beeinträchtigt ist; dies zeigt sich auch daran, daß die Glucosespiegel bei juvenilen Diabetikern und Totalpankreatektomierten (siehe Inauguraldissertation von D. Overkamp, 1981) während des ganzen Versuches über denen der Normalpersonen liegen, bei den adipösen Männern und Frauen jedoch unterhalb (siehe Inauguraldissertation von H. Fuchs, 1986), da sie sich im Hungerzustand befanden.

Ein weiterer Faktor, mit dem sich diese Auslenkung des ACTH-Spiegels bei den Normalpersonen erklären läßt, ist die im Mittel erbrachte höchste Leistung. So konnten Cashmore et al., 1977 - allerdings für Cortisol - im Gegensatz zu leichter Arbeit ein Ansteigen des Plasma-Cortisolspiegels bei schwerer Arbeit feststellen.

Auch der auf einen ACTH-Anstieg konsekutiv folgende Glucocorticoidanstieg konnte bei allen Kollektiven, das Kollektiv der Totalpankreatektomierten ausgenommen, festgestellt werden (siehe Inauguraldissertation von H. Platen, 1986).

Bei den Normalpersonen und den Adipösen liegen die höchsten Cortisolspiegel einige Zeit nach der Maximalbelastung, bei den Diabetikern zum Zeitpunkt der Maximalbelastung, was die Vermutung nahelegt, daß die maximale ACTH-Sekretion bei ihnen früher als bei den erstgenannten Kollektiven erfolgt.

Die Diskrepanz zwischen ACTH-Sekretion und entsprechender Cortisolausschüttung bei den Pankreatektomierten - aufgrund der ACTH-Sekretion wäre ein höherer Cortisolspiegel zu erwarten - bedarf weiterer Untersuchungen. Allerdings kann eine Analogie zwischen niedrigen Cortisolspiegeln (siehe Inauguraldissertation von H. Platen, 1986) und niedrigen Adrenalin- bzw. Noradrenalinspiegeln (siehe Inauguraldissertation von D. Overkamp, 1981) festgestellt werden.

Die effektorische lipolytische Wirkung des ACTH (Singer, 1972) kann mit eine Erklärung des bei allen Kollektiven festzustellenden Wiederanstiegs der freien Fettsäuren (siehe Inauguraldissertation von D. Overkamp, 1981 und Inauguraldissertation von H. Fuchs, 1986) im Blut nach der Maximalbelastung sein.

Für den bei allen Kollektiven nach Maximalbelastung folgenden Abfall des ACTH-Plasmaspiegels können mehrere Mechanismen diskutiert werden.

Den angestiegenen Glucocorticoidspiegeln, dem Wegfall der körperlichen Belastungssituation und der damit veränderten Bedarfslage des Organismus kommt eine weitere entscheidende Funktion zu. Die erhöhten Glucocorticoidspiegel wirken hemmend auf die Sekretion des CRF als auch des ACTH selbst.

Diese Wirkung erhöhter Glucocorticoidspiegel wurde 1978 von Kaneko et al. aufgrund ihrer Versuche an Ratten beschrieben und 1980 von Follenius und Brandenberger für die hemmende Wirkung absoluter Glucocorticoidplasmaspiegel auf die CRF-Freisetzung beim Menschen verifiziert.

Auch durch die unter Fahrradergometerbelastung angestiegenen Noradrenalinspiegel (siehe Inauguraldissertation von D. Overkamp, 1981 und Inauguraldissertation von H. Fuchs, 1986) geht die CRF-Stimulation zurück. Ein solcher Effekt von Noradrenalin konnte von Kaneko et al. an Ratten aufgezeigt werden.

Zu berücksichtigen ist auch das Nachlassen der emotionellen Belastung mit konsekutiver Einschränkung der CRF-Freisetzung. Den Einfluß von Reizen aus dem limbischen System auf die CRF-Freisetzung beschrieben Ganong et al., 1974.

Für das Kollektiv der Totalpankreatektomierten können angestiegene Glucocorticoid- und Katecholaminspiegel als Erklärung für das Absinken des ACTH-Plasmaspiegels nach der Maximalbelastung nicht herangezogen werden, da sich ein solcher Anstieg nicht feststellen läßt. Es kann somit für die Totalpankreatektomierten eine Störung im Hypothalamus-Hypophysen -Nebennierenrindenregelkreis festgestellt werden; diese Störung liegt auf der hypophysären -adrenalen Ebene, da sich trotz deutlicher Auslenkung des ACTH-Plasmaspiegels während des Versuchs keine adäquate Änderung im Glucocorticoidspiegel (siehe Inauguraldissertation von H. Platen, 1986) zeigt.

4.3 Abschließende Betrachtung

Die diabetische Stoffwechsellage, bei den Kollektiven der Totalpankreatektomierten und juvenilen Diabetiker vorliegend, und die lipolytische, ketotische Stoffwechsellage, bei den adipösen Männern und Frauen im Hungerzustand vorliegend, scheint nach meinen Ergebnissen während körperlicher Belastung, verglichen mit denen der Normalpersonen, keinen wesentlichen Einfluß auf die ACTH-Freisetzung aufzuweisen, da bei allen Kollektiven eine deutliche Auslenkung zu beobachten war.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen galten der Frage, ob sich die hyperglykämische bzw. ketotisch-lipolytische Stoffwechsellage auf die Veränderung der ACTH-Konzentration während subjektiv bis zur Erschöpfung führender körperlicher Belastung auf dem Fahrradergometer auswirkt.

Dazu wurden verschiedene Kollektive, 6 männliche juvenile Diabetiker, 4 totalpankreatektomierte Männer, 6 adipöse Männer und 6 adipöse Frauen unter Nulldiät mit 6 stoffwechselgesunden männlichen Normalpersonen verglichen.

Bei Versuchsbeginn waren alle Probanden nüchtern; während der Dauer des Versuchs erfolgte keine Nahrungsaufnahme; die letzte Insulingabe der Insulinpflichtigen lag länger als 16 Stunden zurück.

Vor Versuchsbeginn wurde jedem Probanden zur Entnahme von Blut für die Bestimmung von Hormonwerten eine Teflonkanüle in die Arteria radialis eingelegt.

Nach einer halbstündigen Ruhephase im Bett erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung der ACTH-Vorwerte.

Im Anschluß daran begann die Belastung durch 4-minütiges Treten bei 0-Watt (Leerlauftreten) auf dem Fahrradergometer; unmittelbar anschließend wurde die Leistung je Minute um 16,3 Watt bis zur subjektiven körperlichen Erschöpfung gesteigert. An diesem individuellen Maximalbelastungspunkt erfolgte eine Blutentnahme zur Gewinnung der ACTH-Maximalbelastungswerte.

Der Belastungsphase schloß sich eine 90-minütige Erholungsphase an; die Probanden wurden 10 Minuten nach Beginn der Erholungsphase ins Bett gelegt. Am Ende der Erholungsphase

wurde der dritte ACTH-Wert (90-min-Ruhewert) durch Blutentnahme gewonnen.

Die Plasmen zur Gewinnung von ACTH wurden sofort bei minus 70°C eingefroren.

Mittels Radioimmunoassay wurden die ACTH-Werte bestimmt; das dem Assay zugrundeliegende Prinzip beruht auf einer in vitro ablaufenden immunologischen Antigen-Antikörperreaktion (Berson et al., 1968; Yalow et al., 1964).

Verwendet wurde ein Radioimmunoassay-Kit der Firma Amersham-Buchler, wobei stets Doppelbestimmungen durchgeführt wurden.

Die statistischen Parameter Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes sind nach Standardmethoden berechnet worden (Sachs, 1974).

Die Abweichungen vom Bezugsniveau (Vorwert) sind durch zweiseitige Prüfung der Paardifferenzen mit dem Student-Test auf statistische Signifikanz geprüft worden.

Von prominenten Punkten wurde zusätzlich ein interkollektiver Vergleich gerechnet.

Die Ergebnisse der Untersuchungen ergaben, daß trotz individueller Schwankungsbreite alle Probanden der einzelnen Kollektive eine Übereinstimmung hinsichtlich Anstieg zum und Abfall vom Maximalbelastungswert aufwiesen.

Bei allen Kollektiven zeigen die während der Maximalbelastung abgenommenen und bestimmten Werte gegenüber den Vorwerten einen signifikanten Anstieg.

Beim Kollektiv der Normalpersonen steigen die Werte von im Mittel 17,88 ± 2,95 pmol/l auf 30,6 ± 4,7 pmol/l an und fallen nach 90 Minuten Ruhe wieder auf 18,77 ± 4,5 pmol/l ab.

Bei den Totalpankreatektomierten erfolgt der Anstieg von 12,89 ± 6,13 pmol/l auf 22,09 ± 5,42 pmol/l und der Wiederabfall auf 11,36 ± 4,01 pmol/l.

Die juvenilen Diabetiker steigen von 8,37 ± 1,93 pmol/l auf 26,48 ± 6,75 pmol/l zum Maximalbelastungspunkt an und weisen am Ende der Erholungsphase ACTH-Konzentrationen von 7,24 ± 2,82 pmol/l auf.

Die adipösen Männer zeigen eine Auslenkung der ACTH-Plasmaspiegel von 5,00 ± 1,87 pmol/l nach 12,75 ± 3,38 pmol/l und ein Endniveau von 5,92 ± 3,27 pmol/l.

Die adipösen Frauen weisen einen ACTH-Anstieg von 10,51 ± 2,54 pmol/l auf 34,45 ± 13,2 pmol/l auf, der durchschnittliche Endwert liegt bei 8,68 ± 1,25 pmol/l.

Es konnte festgestellt werden, daß unter subjektiv bis zur Erschöpfung führender körperlicher Belastung die diabetische Stoffwechsellage, wie sie bei den Kollektiven der Totalpankreatektomierten und juvenilen Diabetiker vorliegt, und die lipolytische ketotische Stoffwechsellage der adipösen Männer und Frauen während der Nulldiät verglichen mit der gesunden Stoffwechsellage der Normalpersonen keinen wesentlichen Einfluß auf die ACTH-Freisetzung aufweist, da bei allen Kollektiven ein signifikanter Anstieg zum und Abfall vom Maximalbelastungspunkt erfolgt.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Kollektiv der Normalpersonen
Tab. Nr.: 2

Meßwerte

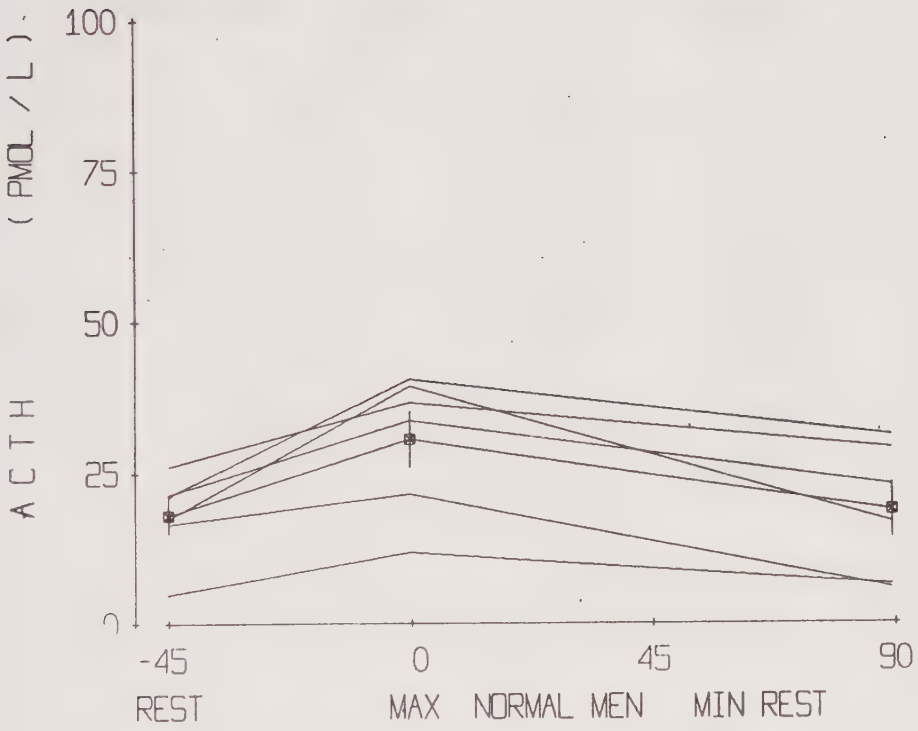
(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers.Nr.	Vor	Maximum	90 Min
Mittelw.	17,29	39,47	16,77
2	26,08	36,71	29,21
3	21,36	33,66	23,10
4	4,90	11,75	6,43
6	16,45	21,48	5,81
7	21,21	40,55	31,29
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	17,88	30,60	18,77
Standab.	7,23	11,51	11,03
Stabmiwe	2,95	4,70	4,50

Tab. Nr.: 3

Differenzen zum Bezugspunkt (Bzug)

(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
0	17,29	22,18	-0,52
2	26,08	10,63	3,13
3	21,36	12,30	1,74
4	4,90	6,85	1,53
6	16,45	5,03	-10,64
7	21,21	19,34	10,08
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	17,8816	12,7216	0,8866
Standab.	7,2292	6,8037	6,7161
Stabmiwe	2,9513	2,7776	2,7418
2P=Studn	0,0050	0,0100	0,8000
Prozdiff	0,0000	71,1436	4,9585
	Bzug	S S	

Tab. Nr.: 4



Kollektiv der Totalpankreatektomierten

Tab. Nr.: 5

Meßwerte

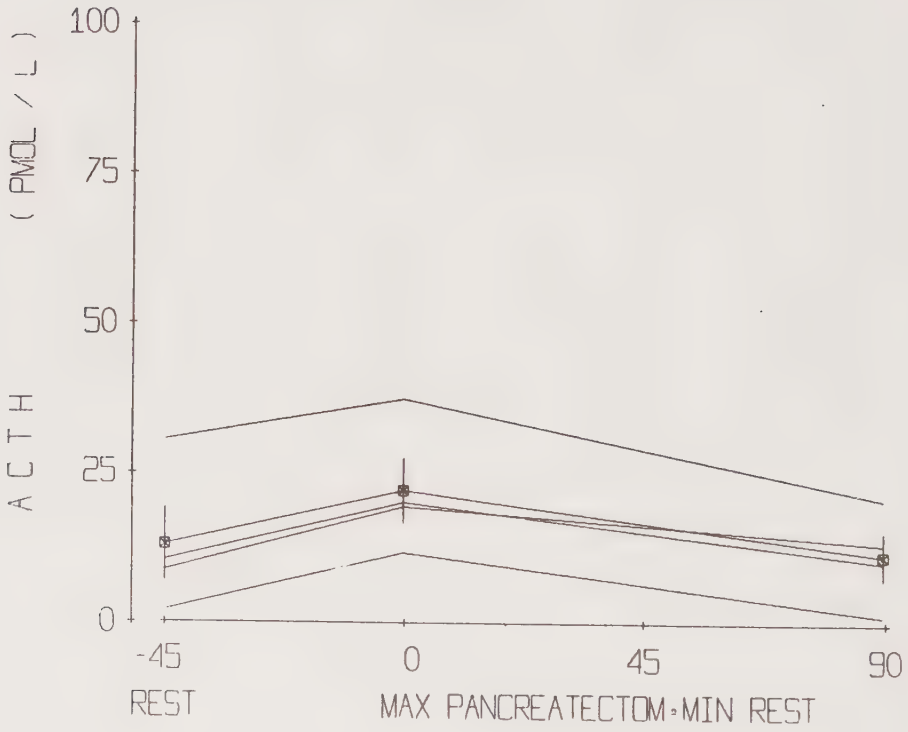
(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
9	30,46	37,28	20,65
10	2,03	11,61	1,28
12	8,73	19,35	13,26
13	10,34	20,11	10,25
Anzahl	4	4	4
Mittelw.	12,89	22,09	11,36
Standab.	12,25	10,83	8,02
Stabmiwe	6,13	5,42	4,01

Tab. Nr.: 6

Differenzen zum Bezugspunkt (Bzug)

(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
9	30,46	6,82	-9,81
10	2,03	9,58	-0,75
12	8,73	10,62	4,53
13	10,34	9,77	-0,09
Anzahl	4	4	4
Mittelw.	12,8900	9,1975	-1,5299
Standab.	12,2536	1,6482	5,9989
Stabmiwe	6,1268	0,8241	2,9994
2P=Studn	0,2000	0,0050	0,8000
Prozdiff	0,0000	71,3537	-11,8696
	Bzug	S	

Tab. Nr.: 7


ACTH (PMOL / L)
100
75
50
25
0
-45
REST
0
45
90
MAX PANCREATECTOM. MIN REST

Kollektiv der juvenilen Diabetiker
Tab. Nr.: 8

Meßwerte

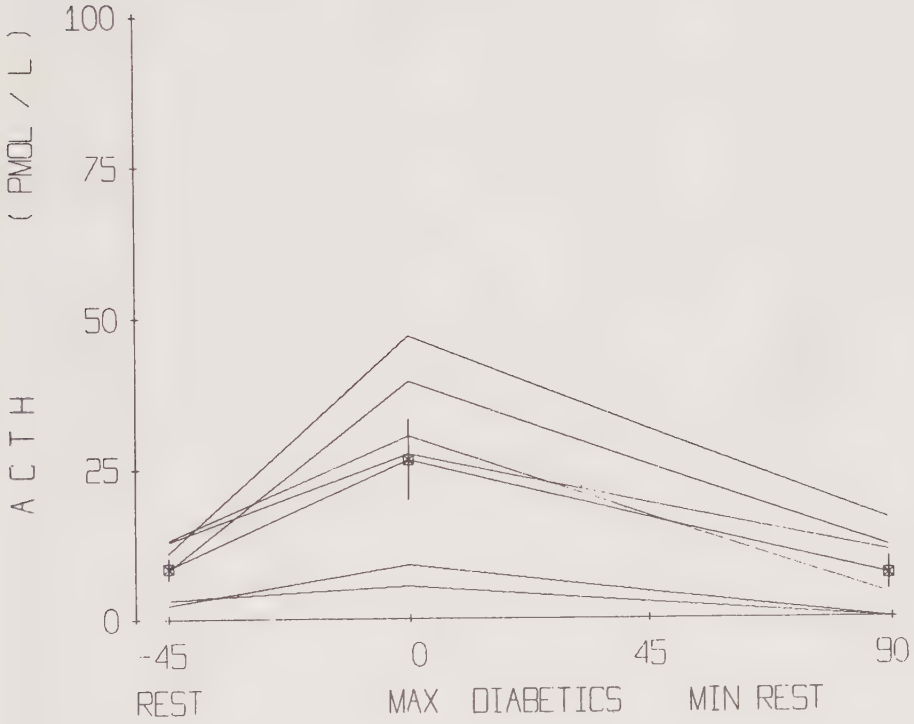
(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
14	8,08	39,55	11,99
15	2,27	8,91	0,01
16	10,92	47,13	16,48
17	3,15	5,38	0,01
18	12,75	27,46	11,04
19	13,05	30,48	3,93
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	8,37	26,48	7,24
Standab.	4,74	16,54	6,90
Stabmiwe	1,93	6,75	2,82

Tab. Nr.: 9

Differenzen zum Bezugspunkt (Bzug)

(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
14	8,08	31,47	3,91
15	2,27	6,64	-2,26
16	10,92	36,21	5,56
17	3,15	2,23	-3,14
18	12,75	14,71	-1,71
19	13,05	17,43	-9,12
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	8,3699	18,1149	-1,1266
Standab.	4,7356	13,4302	5,2849
Stabmiwe	1,9333	5,4828	2,1575
2P=Studn	0,0100	0,0250	0,8000
Prozdiff	0,0000	216,4277	-13,4607
	Bzug	S S	

Tab. Nr.: 10



Kollektiv der adipösen Männer
Tab. Nr.: 11

Meßwerte

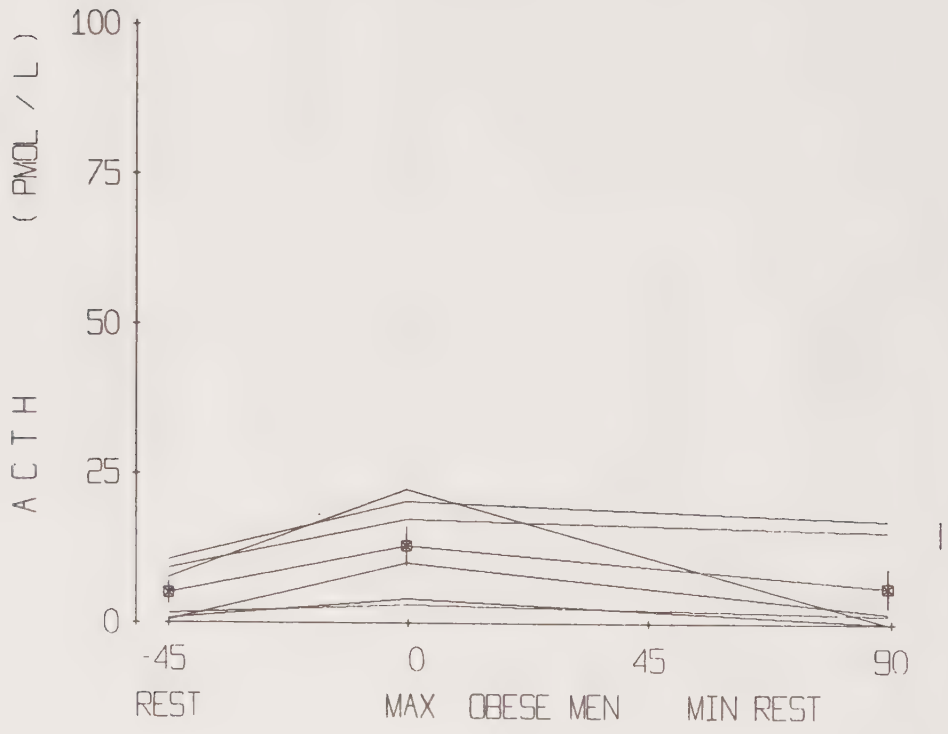
(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
20	0,43	9,98	1,71
21	0,70	3,93	0,01
22	10,58	20,18	17,14
23	7,54	22,16	0,01
24	9,13	17,21	15,28
25	1,63	3,05	1,38
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	5,00	12,75	5,92
Standab.	4,59	8,28	8,02
Stabmiwe	1,87	3,38	3,27

Tab. Nr.: 12

Differenzen zum Bezugspunkt (Bzug)

(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
20	0,43	9,55	1,28
21	0,70	3,23	-0,69
22	10,58	9,60	6,56
23	7,54	14,62	-7,53
24	9,13	8,08	6,15
25	1,63	1,42	-0,25
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	5,0016	7,7499	0,9199
Standab.	4,5907	4,7847	5,1895
Stabmiwe	1,8741	1,9533	2,1186
2P=Studn	0,0500	0,0200	0,8000
Prozdiff	0,0000	154,9483	18,3938
	Bzug	S S	

Tab. Nr.: 13



Kollektiv der adipösen Frauen
Tab. Nr.: 14

Meßwerte

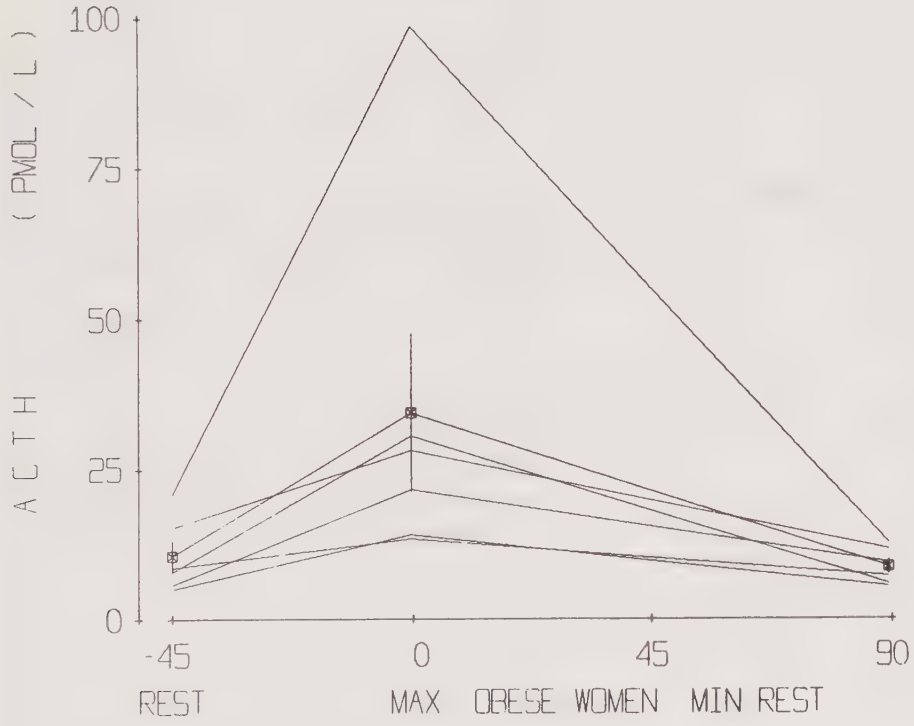
(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
26	7,84	30,61	5,81
27	5,73	21,64	9,34
28	8,54	13,31	7,12
29	20,77	98,85	12,74
30	4,91	14,07	5,44
31	15,25	28,20	11,62
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	10,51	34,45	8,68
Standab.	6,21	32,33	3,06
Stabmiwe	2,54	13,20	1,25

Tab. Nr.: 15

Differenzen zum Bezugspunkt (Bzug)

(405) ACTH		pmol/l (11) Maximalbelastung	
Vers. Nr.	Vor	Maximum	90 Min
26	7,84	22,77	-2,03
27	5,73	15,91	3,61
28	8,54	4,77	-1,42
29	20,77	78,08	-8,03
30	4,91	9,16	0,53
31	15,25	12,95	-3,63
Anzahl	6	6	6
Mittelw.	10,5066	23,9399	-1,8283
Standab.	6,2121	27,2165	3,9255
Stabmiwe	2,5360	11,1111	1,6026
2P=Studn	0,0100	0,1000	0,4000
Prozdiff	0,0000	227,8553	-17,4016
	Bzug	S T	

Tab. Nr.: 16


ACTH (PMOL / L)
100
75
50
25
0
-45
0
45
90
REST
MAX OBESE WOMEN MIN REST

7. LITERATURVERZEICHNIS

BANGHAM, D.R., M.V. MUSSET and M.P. STACK-DUNNE:
The third international standard for corticotropin.
Bull. W.H.O. 27, 395 - 408 (1962)

BERSON, S.A. and R.S. YALOW:
Radioimmunoassay of ACTH in plasma.
J. Clin. Invest. 47, 2725 - 2751 (1968)

BESSER, G.M. and J. LANDON:
Plasma levels of immunoreactive corticotrophin in patients with Cushing's syndrome.
Brit. med. J. 4, 552 - 554 (1968)

BESSER, G.M., D.R. CULLEW, W.J. IRVINE, J.G. RATCLIFFE and J. LANDON:
Immunoreactive corticotrophin levels in adrenocortical insufficiency.
J. Br. Med. 1, 374 - 376 (1971)

BLACKWELL, R.E. and R. GUILLEMIN:
Hypothalamic control of adenohypophysial secretions.
Ann. Rev. Physiol. 35 (175), 357 - 390 (1973)

BRANDENBERGER, G. and M. FOLLENIUS:
Influence of timing and intensity of muscular exercise on temporal patterns of plasma corticol levels.
J. Clin. Endocrin. 40, 845 - 849 (1975)

BRAUN, T. and L. BIRNBAUMER:
Hormone-sensitive Adenylat-Cyclase-systems.
IN: FLORKIN, M. and E.H. STOTZ:
Comprehensive Biochemistry 25,
65 - 106, Amsterdam: Elsevier 1975

BRODISH, A.: Extra - CNS Corticotrophin-releasing factors.
Ann. NY Acad. Sci. 297, 420 - 435 (1977)

BRODISH, A.: Control of ACTH secretion by Corticotropin releasing factor(s).
Vitam. Horm. 37, 111 - 152 (1979)

BUCKINGHAM, J.C.: The influence of corticosteroids of the secretion of corticotrophin and its hypothalamic releasing hormone.
J. Physiol. 286, 331 - 342 (1979)

CASHMORE, G.C., C.T.M. DAVIES and J.D. FEW:
Relationship between increases in plasma cortisol concentration and rate of cortisol secretion during exercise in man.
J. Endocrin. 72, 109 - 110 (1977)

CHAYEN, J., N. LOVERIDGE and J.R. DALY:
A sensitive bioassay for adrenocorticotrophic hormone in human plasma.
Clin. Endocrinol. 1, 219 - 233 (1972)

DALLMANN, M.F. and F.E. YATES:
Anatomical and functional mapping of central neural input and feedback pathways of the adrenocortical system.

Mem. Soc. Endocrinol. 17, 39 - 72 (1968)

DALLMANN, M.F. and F.E. YATES:
Dynamic asymetries in the corticoid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system.
Ann. NY Acad. Sci. 156, 696 - 721 (1969)

DALLMANN, M.F. and M.T. JONES:
Corticosteroid feedback control of stressinduced ACTH secretion.
IN: Brain-pituitary-adrenal interrelationships; BRODISH, A. and E.S. REDGATE (eds.)
Basel: Karger pp 176 - 196 (1973)

DALLMANN, M.F. and CH.W. WILKINSON:
Feedback and facilitation in the adrenocortical system and the endocrine responses to repeated stimuli.
IN: Enviromental Endocrinology; ASSENMACHER, J. and D.S. FARNER (eds.)
Berlin, Heidelberg, New York: Springer pp 252 - 259 (1978)

DALY, J.R., M.R. FLEISHER, D.J. CHAMBERS, L. BITENSKY and J. CHAYEN:
Application of the cytochemical bioassay for corticotrophin to clinical and physiological studies in man.
Clinical Endocrinology (Exf.) 3, 335 - 345 (1974)

DAVIES, J.O., J.M. PRENDERGAST and M.P.S. VARMA:
The effect of exercise on adrenocortical function.
J. Appl. Physiol. 35, 887 - 891 (1973)

DONALD, R.A.: A rapid method for extracting corticotrophin from plasma.
J. Endocrin. 39, 451 - 452 (1967)

EVERSMANN, T., M. GOTTSMANN, E. UHLICH, G. ULBRECHT, K. v. WERDER and P.C.SCRIBA:
Increased secretion of groth hormone, prolactin, antidiuretic hormone and cortisol induced by stress of motion sickness.
Aviat. Space Envirom. Med. 49, 53 - 57

EVERTZ, W.: Störungen der ACTH-Sekretion und ihre Folgen.
Dt. Med. Journal 22, 164 - 167 (1971)

FEHM, H.L., K.H. VOIGT and E.F. PFEIFFER:
Problems and artefacts in ACTH-assay.
Horm. Metab. Res. 4, 477 - 481 (1972)

FEHM, H.L., K.H. VOIGT, R. LANG, M.B. ÖZYOL and E.F. PFEIFFER:
Influence of plasma on ACTH stimulated corticosterone production of isolated adrenal cells.
FEBS Letters 36, 109 - 112 (1973)

FEW, J.D.: The effect of exercise on the secretion and metabolism of cortisol in man.
J. Endocrin. 62, 344 - 356 (1974)

FOLLENIUS, M. and G. BRANDENBERGER:
Evidence of a delayed feedback effect on the mid-day plasma cortisol peak in man.
Horm. Metab. Res. 12, 638 - 639 (1980)

FORTIER, C., A. DELGADO, P. DUCOMMUN, S. DUCOMMUN, A. DUPONT, M. JOBIN, J. KRAICER, B. MACINTOSH-HARDT, H. MARCEAU, P. MIALHE, C. MIALHE-VOLOSS, C. RERUP and G.P. VAN REES:
Functional interrelationships between the adenohypophysis, thyroid, adrenal cortex and gonads.
C.M.A. Journal 103, 864 - 874 (1970)

FRENKL, R., L. CSALAY and CS'AKV'ARY G:
A study of the stress reaction elicited by muscular exertion in trained and untrained man and rats.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 36 (4), 365 - 370 (1969)

FUJIEDA, K. and T. HIROSHIGE:
Changes in rat hypothalamic content of corticotropin releasing factor (CRF) activity, plasma ACTH and corticosteron under stress and the effect of cycloheximide.
Acta Endocrinol. 89 (1), 10 - 19 (1978)

GANONG, W.F., L.C. ALPERT and T.C. LEE:
ACTH and the regulation of adrenocortical secretion.
N. Engl. J. Med. 290 (18), 1006 - 1011 (1974)

GERWITZ, G., B. SCHNEIDER, D.T. KRIEGER and R.S. YALOW:
Big ACTH: Conversion to biologically active ACTH by trypsin.
J. Clin. Endocrin. 38, 227 - 230 (1974)

GIORDANO, N.D. and G. SAYERS:
Isolated adrenal cells: assay of ACTH in rat serum.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 623 - 626 (1971)

GUILLEMIN, R., T. VARGO, J. ROSSIER, S. MINICK, N. LING, C. RIVIER, W. VALE and F. BLOOM:
Beta-endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland.
Science 197 (4311), 1367 - 1369 (1977)

HIROSHIGE, T. and T. SATO:
Circadian rhythm and stress-induced changes in hypothalamic content of corticotropin releasing factor activity during postnatal development in the rat.
Endocrinol. 86, 1184 - 1186 (1970)

HIROSHIGE, T., T. SATO and K. ABE:
Dynamic changes in the hypothalamic content of corticotropin releasing factor following nosious stimuli: delayed response in early neonates in comparsion with biphasic response in adult rats.
Endocrinol. 89, 1287 - 1294 (1971)

HODGES, J.R., and S. MITCHLEY:
The effect of training on release of corticotrophin in response to minor stressful procedures in the rat.
J. Endocrin. 47 (2), 253 - 254 (1970)

ICHIKAWA, Y., M. KAWAGOE, M. NISHIKAI, K. YOSHIDA and M. HOMMA:
Plasma corticotropin (ACTH), groth hormone (GH) and 11-OHCS (Hydrocycorticosteroid) response during surgery.
J. Lab. Clin. Med. 78 (6), 882 - 890 (1971)

ISLAND, D.P., N. SHIMIZU, W.E. NICHOLSON, K. ABE, E. OGATA and G.W. LIDDLE:
A method for separating small quantities of MSH and ACTH with good recovery of each.
J. Clin. Endocrin. 25, 975 - 983 (1965)

JONES, M.T., F.R. BRUSH and R.L.B. NEAME:
Characteristics of fast feedback control of CRF by corticosteroids.
J. Endocrin. 55, 489 - 497 (1972)

KANEKO, M. and T. HIROSHIGE:
Site of fast, rate-sensitive feedback inhibition of adrenocorticotropin secretion during stress.
Am. J. Physiol. 234 (1), 46 - 51 (1978)

KARLSON, P., D. DOLNECKE and C.E. SEKERIS:
Intracellular mechanism of hormone action.

IN: FLORKIN, M. and E.H. STOTZ:
Comprehensive Biochemistry 25,
1 - 63, Amsterdam: Elsevier 1975

KRIEGER, D.T., W. ALLEN, F. RIZZO and H.P. KRIEGER:
Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels.
J. Clin. Endocrin. 32, 266 - 284 (1971)

KRIEGER, D.T.: Serotonin regulation of ACTH secretion.
Ann. NY Acad. Sci. 297, 527 - 535
(1972)

LABORIT, H.: On the mechanism of activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal reaction to changes in the environment (the alarm reaction).
Resuscitation 5 (1), 19 - 30 (1976)

LANDAU, B.: An adrenocorticotrophin-inhibiting substance in the plasma of hypophysectomized rats.
J. Endocrin. 47, 389 - 390 (1970)

LANDON, J. and F.C. GREENWOOD:
Homologous radioimmunoassay for plasma levels of corticotrophin in man.
Lancet I, 273 - 276 (1968)

LEFKOWITZ, R.J., J. ROTH and J. PASTAN:
Radioreceptorassay of adrenocorticotropic hormone: New approach to assay of polypeptide hormones in plasma.
Science 170, 633 - 635 (1970)

LEHNERT, G. H. LEIBER and K. SCHALLER:
Plasmacortisol und Plasmacorticosteron im Anpassungsstadium der dosierten körperlichen Arbeit.
Endokrinologie 52, 402 - 405 (1968)

LEPPAELUOTO, J., T. RANTA, U. LAISI, J. PARTANEN, P. VIRKKUNEN and H. LYBECK:
Strong heat exposure and adenohypophyseal hormone secretion in man.
Horm. Metab. Res. 7 (5), 439 - 440 (1976)

LI, CH., M. E. SIMPSON and H.M. EVANS:
Isolation of adrenocorticotrophic hormone from sheep pituitaries
Science 96, 450 (1942)

LIOTTA, A. and D.T. KRIEGER:
A sensitive bioassay for the determination of human plasma ACTH levels.
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, 268 - 277 (1975)

LIPSCOMB, N.S. and D.H. NELSON:
A sensitive bioassay for ACTH.
Endocrinol. 71, 13 - 23 (1962)

MC EWEN, B.S., J.M. WEISS and L.S. SCHWARTZ:
Retention of corticosterone by cell nuclei from brain regions of adrenalectomized rats.
Brain Res. 17, 471 - 482 (1970)

MAHMOUD, S. and M.T. JONES:
Relative importance of corticosteroid negative-feedback at the hypothalamus and anterior pituitary gland.
J. Endocrin. 75 (3), 29 - 30 (1977)

MIREL, R.D., F. GINBERG-FELLNER, D.L. HORWITZ and E.J. RAYFIELD:
C-peptide reserve in insulin-dependent diabetes.
Diabetologia 19, 183 - 188 (1980)

OVERKAMP, D.: Auswirkungen kurzfristiger erschöpfender körperlicher Belastung auf das Stoffwechselverhalten juveniler Diabetiker und Totalpankreatektomierter im Vergleich zu Normalpersonen unter besonderer Berücksichtigung des Fett- und Ketonkörperstoffwechsels und der darauf regulativ wirkenden Hormone.
Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Tübingen 1981

PALMIERI, G.M.A., R.S. YALOW and S.A. BERSON:
Adsorbent techniques for the separation of antibody-bound from free peptide hormones in radioimmunoassay.
Horm. Metab. Res. 3, 301 - 305 (1971)

PFEIFFER, E.F., W.E. VAUBEL, K. RETIENNE, D. BERG and H. DITSCHUNEIT:
ACTH-Bestimmung mittels Messung des Plasmacorticosterons der mit Dexamethason hypophysenblockierten Ratte.
Klin. Wschr. 38, 980 - 983 (1960)

RATCLIFFE, J.G. and C.R.W. EDWARDS:
The extraction of adrenocorticotrophin and arginine-vasopressin from human plasma by porous glass.
IN: Radioimmunoassay Methods; KIRCKHAM, K.E. and W.M. HUNTER (eds.) Edinburgh: Churchill Livingstone pp 502 - 512 (1971)

RETIENNE, K., and F. SCHULZ:
Circadian rhythmicity of hypothalamic CRH and its central nervous regulation.
Horm. Metab. Res. 2 (4), 221 - 224 (1970)

SACHS, L.: Angewandte Statistik
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974

SATO, T., M. SATO, J. SHINSAKO and M.F. DALLMANN:
Corticosteron induced changes in hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) content after stress.
Endocrinol. 97 (2), 265 - 274 (1975)

SAYERS, G., A. WHITE and C.N.H. LONG:
Preparation and properties of pituitary adrenotropic hormone.
J. Biol. Chem. 149, 425 - 436 (1943)

SAYERS, M.A., G. SAYERS and L.A. WOODBURY:
The assay of adrenocorticotropic hormone by the adrenal ascorbic-acid depletion method.
Endocrinol. 42, 379 - 393 (1948)

SAYERS, G., R.C. SWALLOW and N.D. GIORDANO:
An improved technique for the preparation of isolated rat adrenal cells: a sensitive accurate and specific method for the assay of ACTH.
Endocrinol. 88, 1063 - 1068 (1971)

SAYERS, G. and N.D. GIORDANO:
Adrenocorticotropic hormone (ACTH) Adrenal ascorbic acid depletion and isolated rat adrenal cell methods.
IN: Methods in Investigation and Diagnostic Endocrinology; BERSON, S.A. and R.S. YALOW (eds.) North-Holland Publishing Company, Amsterdam - London; American Elsevier Publishing Company, Inc., New York: pp 306 - 359 (1973)

SAYERS, G. and R. PORTANOVA:
Secretion of ACTH by isolated anterior pituitary cells: kinetics of stimulation by corticotropic-releasing factor and inhibition by corticosterone.
Endocrinol. 94, 1723 - 1730 (1974)

SCHADE, D.S. and R.P. EATON:
The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man.
J. Endocrin. Metab. 50 (1), 131 - 136 (1980)

SCHMÜLLING, R.M.: Metabolische Studien zur Wirkung erhöhter Glukagon- und Insulinspiegel beim Menschen.
Habilitationsschrift, Tübingen 1977

SCÖNESHÖFER, M. and B. SCHEFZIG:
ACTH-RIA: Comparsion of commercially available antisera and standards.
Fresenius Z. Anal. Chem. 290, 165 - 166 (1978)

SCHULTZ, G.: Cyclische Nukleotide als intrazelluläre Überträgerstoffe bei Hormonwirkungen.
Klin. Wschr. 49, 1049 - 1058 (1971)

SCHWYZER, R. and P. SIEBER:
Total synthesis of adrenocorticotrophic hormone.
Nature 199, 172 - 174 (1963)

SCRIBA, P.C., R. HACKER, P. DIETERLE, F. KLUGE, W. HOCHHÄUSER and K. SCHWARZ:
ACTH-Bestimmung im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis.
Klin. Wschr. 44, 1393 - 1397 (1966)

SELYE, H.: The general adaption syndrome and the diseases of adaption.
J. Clin. Endocrin. 6, 117 - 230 (1946)

SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
Stuttgart: Thieme 1979

SINGER, B.: Adrenal corticosteroids - physiological considerations.
Br. J. Med. 1 (791), 36 - 39 (1972)

TUIMALA, R., A. KAUPPILA, L. ROENBERG, R. JOUPPILA and J. HAAPALAHTI:
The effect of labour on ACTH and Cortisol levels in amniotic fluid and maternal blood.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (9), 707 - 710 (1976)

UPTON, G.V., A. CORBIN, C.C. MABRY and D.R. HOLLINGSWORTH:
Evidence for the internal feedback phenomenon in human subjects: Effect of ACTH on plasma CRF.
Acta Endocrinol. 73, 437 - 443 (1973)

VERNIKOS-DANELLIS, J., E. ANDERSON and L. TRIGG:
Changes in adrenal corticosterone concentration in rats.
Method of bioassay for ACTH.
Endocrinol. 79, 624 - 630 (1966)

VOIGT, K.H., H.L. FEHM and E.F. PFEIFFER:
Evidence for an "ACTH-binding factor" in plasma.
Horm. Metab. Res. 3, 227 - 228 (1971)

VOIGT, K.H., H.L. FEHM, R. RECK and E.F. PFEIFFER:
Spontaneous and stimulated secretion of QUSO - extractable immunoassayable ACTH in man.
Klin. Wschr. 52, 516 - 521 (1974)

WALAAS, O., E. WALAAS and O. GRØNNERØD:
Molecular events in the action of insulin and cell-metabolism. The significance of cyclic AMP-dependent protein-kinases.
Acta Endocrin. Suppl. 191, 93 - 129 (1974)

WOLFSEN, A.R., H.B. MC INTYRE and W.B. ODELL:
Adrenocorticotropin measurement by competitive receptor assay.
J. Clin. Endocrin. Metab. 34, 684 - 689 (1972)

YALOW, R.S., S.M. GLICK, J. ROTH and S.A. BERSON:
Radioimmunoassay of human plasma ACTH.
J. Clin. Endocrin. Metab. 24, 1219 - 1225 (1964)

YALOW, R.S., N. VARSANO-AHARON, E. ECHEMENDIA and S.A. BERSON:
HGH and ACTH secretory responses to stress.
Horm. Metab. Res. 1, 3 - 8 (1969)

YALOW, R.S. and S.A. BERSON:
Characteristics of "Big-ACTH" in human plasma and pituitary extracts.
J. Clin. Endocrin. Metab. 36, 415 - 423 (1973)

FUCHS, H.: Die unter H. Fuchs zitierten Werte entstammen einer sich noch in Arbeit befindlichen Inauguraldissertation mit vermutlichem Erscheinungsdatum Tübingen, 1986

PLATEN, H.: Die unter H. Platen zitierten Werte entstammen einer sich noch in Arbeit befindlichen Inauguraldissertation mit vermutlichem Erscheinungsdatum Tübingen, 1986

LEBENSLAUF

Name:	Marianne Kießling geb. Thrum geb. am 21. Juli 1949 in Recklinghausen
Eltern:	Wolfgang Thrum, Bankdirektor Anneliese Thrum, geb. Oertel, Hausfrau
Familienstand:	verh. seit Sept. 1968 mit Dietmar Kießling, Wiss. Angestellter 2 Kinder (11 und 15 Jahre)
Schul- ausbildung:	1956 - 1960 Grundschule Stgt.-Untertürkheim 1960 - 1968 Wirtemberg-Gymnasium Stuttgart
Berufsaus- bildung und -tätigkeiten:	1969 - 1971 Apotheken-Praktikum in Stgt.- Bad Cannstatt (Apotheke am Bahnhof) Abschluß als "Vorexaminierte Apothekerin" 1971 - 1975 teilzeitbeschäftigt in ver- schiedenen Apotheken
Studium der Medizin:	1976 - 1977 Universität Hohenheim 1977 - 1982 Universität Tübingen 13. Okt. 1982 Staatsexamen seit Dez. 1982 Assistenzärztin der Chirurgie des Katharinen Hospitals in Stuttgart

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45